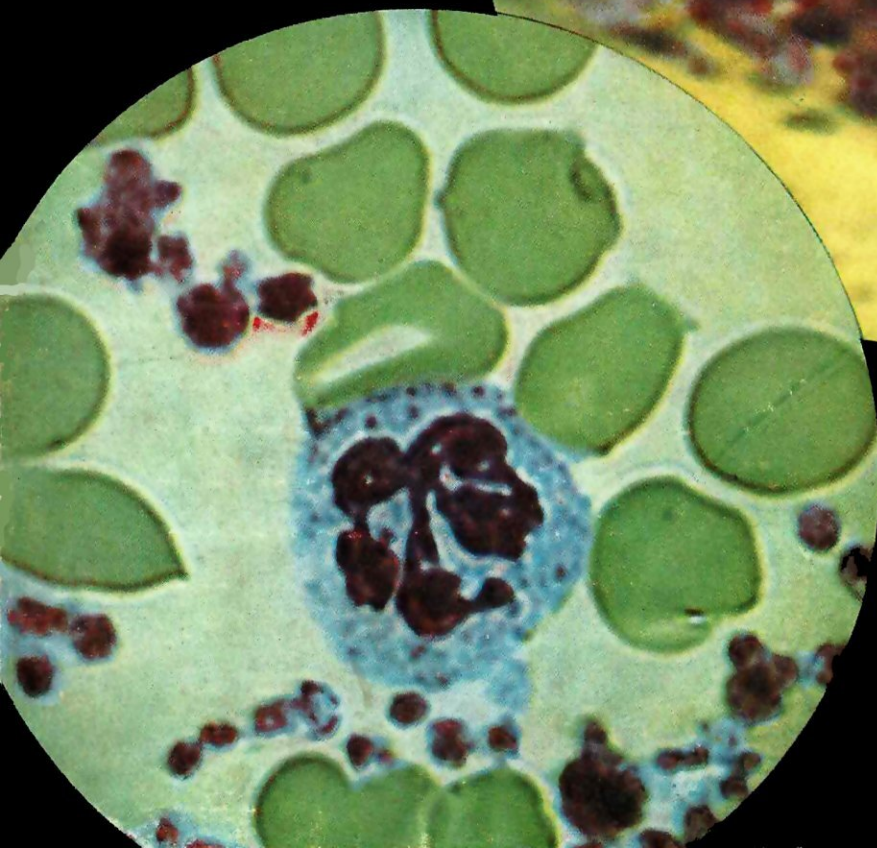
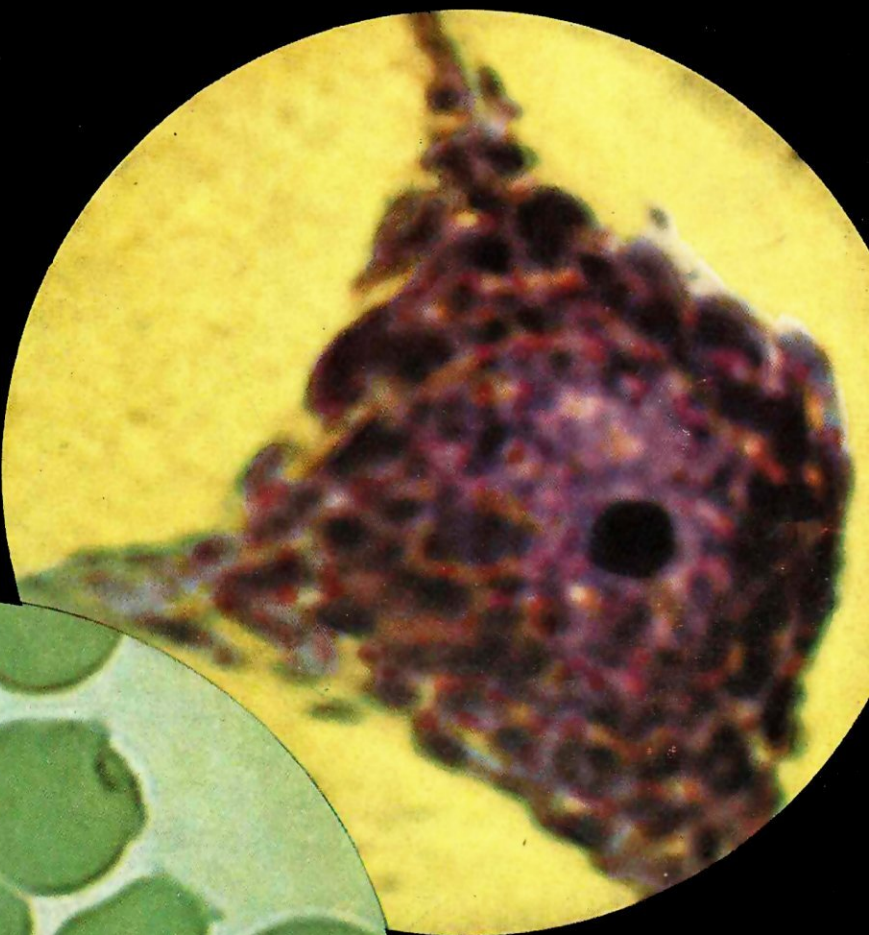


SCIENCE
VIE
et
ÉDITION TRIMESTRIELLE N° 72 4 F

NUMÉRO HORS SÉRIE

de la cellule à l'homme

**Un panorama
de biologie humaine:
des milliards de
cellules multiformes...**



**... que des jeux
subtils coordonnent
pour que l'homme
vive, agisse et pense**



**au service de
votre santé!...**

100 PRODUITS

de RÉGIME et DIÉTÉTIQUE
ALIMENTS DE
HAUTE NUTRITION

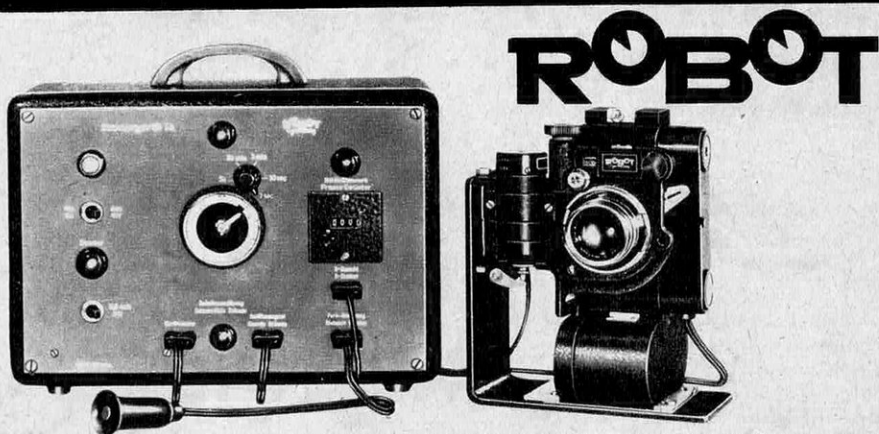
*fabriqués
par*

VITAGERMINE

le spécialiste de l'alimentation rationnelle

EN VENTE : RÉGIME, PHARMACIES, RAYONS DE DIÉTÉTIQUES
VITAGERMINE 105, B. P. N. 6 VILLENAVE-D'ORNON (Gde)
DOCUMENTATION ET REVUE GRATUITES SUR SIMPLE DEMANDE

RECHERCHE - CONTROLE ANALYSE DES MOUVEMENTS



EQUIPEMENT POUR L'ENREGISTREMENT PHOTOGRAPHIQUE AUTOMATIQUE ASSERVI

Caméras 24x24 ou 24x36 avec dispositifs électriques de déclenchement et d'avance du film par minuteries - magasin 10 ou 60 m de film. Objectifs interchangeables de 24 à 360 mm de focale. Cadence de prise de vue de 4 images/sec. à 1 par heure. Dispositif pour enregistrement d'OSCILLOGRAMMES.

Documentation technique sur demande

CAMERAS A GRANDE VITESSE

HITACHI

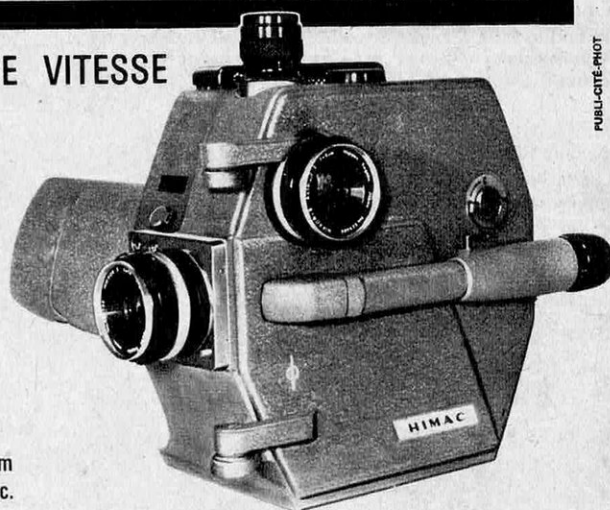
pour l'étude
des phénomènes
rapides

16 M à main - Bobine 30 m
100 à 2000 images/sec.

16 H automatique - Bobine 30 m
500 à 10000 images/sec.

16 HB même modèle que 16 H, mais permettant la surimpression d'un **tracé oscilloscopique**

16 H400 Bobine 120 m - 500 à 10000 images/sec.



PUBLI-CITE-PHOT

Documentation technique sur demande

HUET
PARIS

Tous problèmes d'enregistrement photographique ou cinématographique

SOCIETE GENERALE D'OPTIQUE - PIERRE COUFFIN & Cie

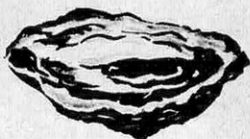
76 Boulevard de la Villette, PARIS 19 - Tél. 205-89-49

Usines à PARIS - LIBOURNE - DUSSELDORF - CERDON

Contre la **FATIGUE**

**l'huître portugaise
sauvage**

le plus puissant "carburant"
de notre organisme



Le Dr L. MARCERON, Lauréat de l'Académie de Médecine, Lauréat des Facultés de Médecine et de Pharmacie de Paris, a réussi la **STABILISATION DES OLIGO-ÉLÉMENTS** de l'Huître Portugaise Sauvage. Ce procédé breveté permet à la chair de l'huître, transformée en poudre, de conserver toutes ses qualités d'origine.

Présenté sous le nom de P.O.P. (Portuguese Oyster Powder - Poudre d'Huitres Portugaises Sauvages), cet aliment superactif est le concentré de tous les éléments vivifiants dont regorge ce mollusque.

En effet, seule, l'Huître Portugaise Sauvage absorbe, en quantité, des substances minérales énergétiques qui, avec les lipides, protides et glucides, indispensables à notre organisme, forment le « carburant » inégalé du moteur humain.

Par son action puissante, P.O.P. est d'un effet immédiat (5 à 15 jours, suivant les cas). Affaiblis, convalescents, déprimés retrouvent alors toutes leurs fonctions tant physiques que cérébrales. Le « fatigué » reprend goût à la vie; appétit, sommeil, réflexes réapparaissent d'une façon durable.

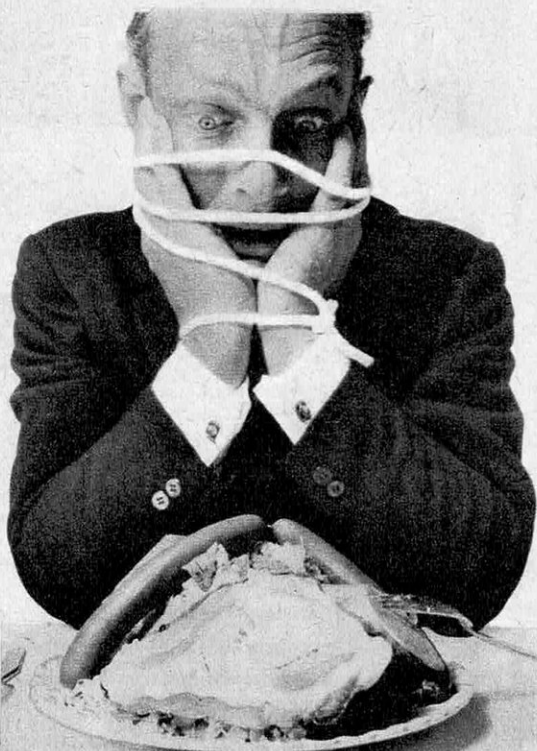
Cette capsule
est le concentré
de

**3 huîtres
portugaises
sauvages**



Assimilable par tous, quel que soit l'âge, P.O.P. se consomme toute l'année. C'est de l'huître fraîche en capsules, sans aucune contre-indication.

Petite boîte: 55 F, grosse boîte: 150 F ou contre remboursement 56 F et 151 F. Le prix n'est rien, seul le résultat compte. Pharmacies approvisionnées par Groupements comme O.C.P. et autres, ou (C.C.P. 3660-60) Laboratoires I.T.C., 29, rue Vernet, Paris, (8°).



**le plat défendu
ça n'existe plus!**

**pour mieux digérer...
pastilles
Magnésie Bismurée!**

Aussi agréable qu'un bonbon et si facile à prendre, la pastille Magnésie Bismurée! Pas besoin de verre d'eau, elle se suce discrètement à la fin des repas. Si, après un excès de table, vos digestions sont pénibles, essayez les pastilles Magnésie Bismurée. Magnésie Bismurée en agissant sur l'excès d'acidité gastrique facilite votre digestion.

Magnésie Bismurée en vente dans toutes les Pharmacies, en pastilles (boîte normale ou boîte familiale encore plus économique) ou en poudre.

Visa 1463 - GP - 1098



SYNERGIE 170-10

VOUS AUREZ VOTRE

situation assurée

QUELLE QUE SOIT
VOTRE INSTRUCTION
préparez un

DIPLOME D'ETAT

C.A.P. B.E.I. - B.P. - B.T.
INGENIEUR

avec l'aide du
**PLUS IMPORTANT
CENTRE EUROPEEN
DE FORMATION
TECHNIQUE**

PAR CORRESPONDANCE

Méthode
révolutionnaire (brevetée)
Facilités : Alloc. familiales,
Stages pratiques gratuits
dans des Laboratoires
ultra-modernes, etc...

NOMBREUSES REFERENCES
d'anciens élèves et des
plus importantes entrepri-
ses nationales et privées

DEMANDEZ LA BROCHURE GRATUITE

A. 11

à :

en devenant
TECHNICIEN
dans l'une de ces
***branches
d'avenir***
lucratives et
sans chômage

ELECTRONIQUE - ELECTRICITE -
RADIO - TELEVISION - CHIMIE -
MECANIQUE-AUTOMATION-AU-
TOMOBILE-AVIATION-ENERGIE
NUCLEAIRE-FROID-BETON AR-
ME-TRAVAUX PUBLICS-CONS-
TRUCTIONS METALLIQUES, ETC.

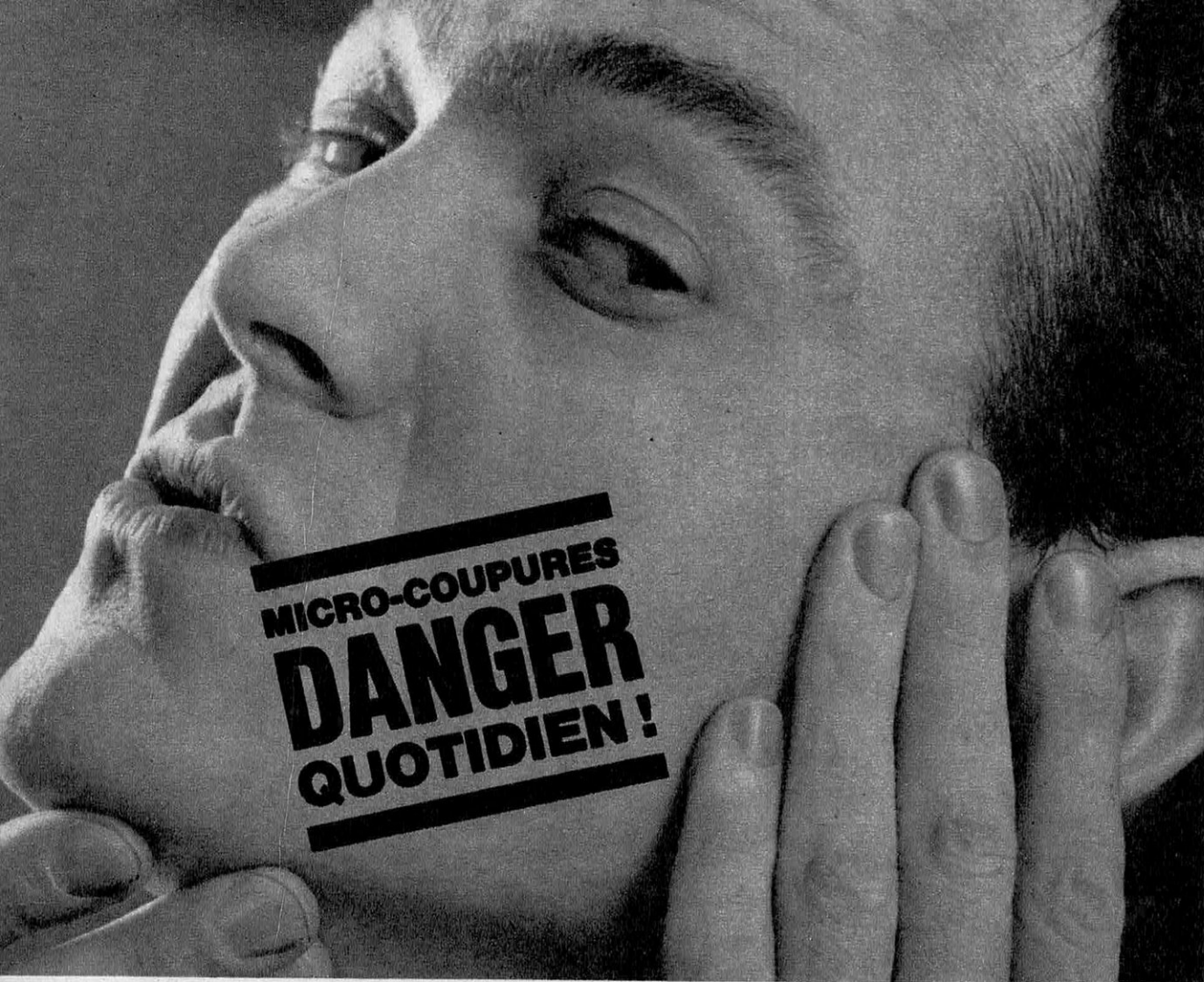


**ECOLE TECHNIQUE
MOYENNE ET SUPERIEURE**

36, rue Etienne-Marcel - Paris 2°

Pour nos élèves belges :

BRUXELLES : 22, Av. Huart-Hamoir - CHARLEROI : 64, Bd. Joseph II



P. 45

**Soignez votre peau, après rasage,
avec Palmolive Fresh-Shave :
fraîcheur et santé!***

Après chaque rasage, votre peau présente des coupures minuscules, véritable danger quotidien pour votre épiderme. Soignez ces MICRO-COUPURES avec Palmolive Fresh-Shave : la première lotion après rasage cicatrisante et adoucissante grâce à la glycérine. Et surtout, ce qui est très important pour la santé de votre peau, Fresh-Shave contient du *C.P. 38 BACTERICIDE.

PALMOLIVE FRESH-SHAVE

NOUVEAU !





NOTRE COUVERTURE

En haut, une cellule nerveuse pyramidale.
En bas, dans le sang humain, des hématies sans noyau, un leucocyte polynucléaire et des thrombocytes.
(Photos Atesa)

de la cellule à l'homme

numéro hors-série

sommaire

Les matériaux, la vie et la matière (Pr. Padieu) .	6
Cellules, tissus, organes (Pr. Firket)	25
Les enzymes (Dr. Schwarzmamm)	39
Fonctions vitales et équilibres fonctionnels (Pr. Rybak)	48
L'hérédité (Pr. Lamy)	66
Le cerveau et la pensée (Pr. Lhermitte)	80
Croissance et développement (Pr. Duché)	95
Défense contre les agressions (Dr. Delaunay) . . .	106
L'effort, la fatigue, le repos, le sommeil (Dr. Bugard)	123
La vieillesse et la mort (Pr. Péquignot)	140

TARIF DES ABONNEMENTS

POUR UN AN :	France et États d'expr. française	Étranger
12 parutions	25, — F.	30, — F.
12 parutions (envoi recom.)	37, — F.	41, — F.
12 parutions plus 4 numéros hors série	38, — F.	45, — F.
12 parutions plus 4 numéros hors série (envoi recom.)	55, — F.	60, — F.

Règlement des abonnements : SCIENCE ET VIE, 5, rue de la Baume, Paris C.C.P. PARIS 91-07 ou chèque bancaire. Pour l'Étranger par mandat international ou chèque payable à Paris. Changement d'adresse : poster la dernière bande et 0,50 F en timbres-poste.

Belgique et Grand-Duché (1 an) Service ordinaire	FB 250
Service combiné	FB 400
Hollande (1 an) Service ordinaire	FB 250
Service combiné	FB 400

Règlement à Edimonde, 10, boulevard Sauvenière, C.C.P. 283.76, P.I.M. service Liège.
Maroc, règlement à Sochepress, 1, place de Bandoeng, Casablanca, C.C.P. Rabat 199.75.

Directeur général : Jacques Dupuy

Directeur : Jean de Montulé

Rédacteur en chef : Jean Bodet

Direction, Administration,
Rédaction : 5, rue de la Baume,
Paris-8^e. Tél. : Élysée 16-65.
Chèque postal : 91-07 PARIS.
Adresse télégr. : SIENVIE PARIS.

Publicité : 2, rue de la Baume,
Paris-8^e. Tél. : Élysée 87-46.

New York : Arsène Okun, 64-33,
99th Street Forest Hills, 74 N. Y.
Tél. : Twining 7.3381.

Londres : Louis Bloncourt,
17, Clifford Street,
London W. 1. Tél. : Regent 52-52.

LES MATÉRIAUX, LA

La définition de la vie en tant que principe ou entité échappe au philosophe. Le biologiste, homme de science, tente de remplacer cette définition par la description et l'explication des processus vitaux.

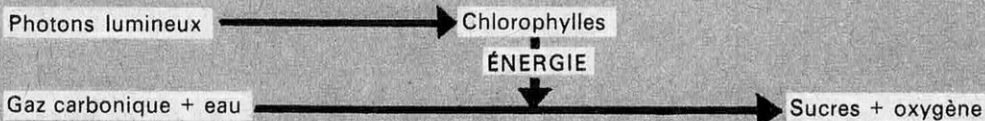
Ainsi décrit-il les caractéristiques de composition et d'organisation propres à ces systèmes particuliers que sont les organismes vivants, et montre-t-il que leurs manifestations trouvent leur origine dans un ensemble de processus réactionnels élémentaires, appelés métabolismes, régis par des lois physicochimiques de portée universelle.

Il explique le fonctionnement de ces systèmes qui se développent, croissent et se reproduisent à partir d'une *information* constamment retransmise. Cette information, le matériel génétique porté par les chromosomes du noyau cellulaire, permet l'autoreconstitution de l'organisme qui pourra fonctionner, « vivre », en tirant ses matériaux et son énergie du milieu environnant. A cet égard, dès l'abord, une distinction s'impose au biologiste, celle entre organismes dits *autotrophes* et organismes dits *hétérotrophes*, suivant que leurs éléments nutritifs sont des molécules minérales simples, ou au contraire des molécules organiques plus ou moins complexes élaborées au préalable par les autotrophes.

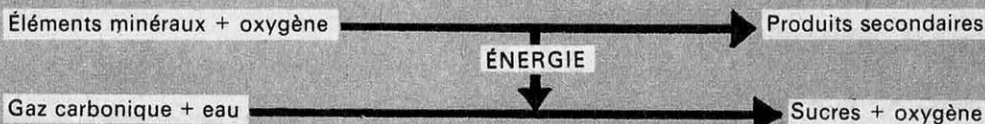
Les organismes autotrophes se divisent, suivant l'origine de l'énergie qu'ils mettent en œuvre, en « chimiosynthétiques » et en « photosynthétiques ». Les premiers, représentés par certaines bactéries et des végétaux dépourvus de chlorophylle, produisent de l'énergie par oxydation d'éléments minéraux. Les seconds, toutes les plantes vertes et certaines bactéries, utilisent l'énergie de la lumière visible du Soleil pour transformer, par l'intermédiaire de la chlorophylle, le gaz carbonique en sucres. C'est la photosynthèse. Les organismes hétérotrophes, représentés par de très nombreuses bactéries, certains végétaux et surtout par la totalité des animaux, ne peuvent accomplir les synthèses de leurs constituants qu'en utilisant les molécules organiques biologiques qu'ont déjà élaborées les autotrophes : sucres simples (glucose, saccharose) ou complexes (amidon), graisses et protéines.

Ainsi, en dernière analyse, la vie animale est-elle étroitement liée à l'étroite bande de radiations solaires de longueurs d'onde comprises entre 3 600 et 8 000 angströms. Presque tous les organismes vivants sont sensibles à ces radiations qu'ils utilisent pour des réactions photochimiques (vision, luminescence, phototropisme), mais la photosynthèse est une réaction photochimique très particulière. Dans

ORGANISMES PHOTOSYNTHÉTIQUES



ORGANISMES CHIMIOSYNTHÉTIQUES



Les organismes dits « autotrophes » sont capables de faire la synthèse de composés biologiques à partir de corps minéraux très simples, en particulier la synthèse de sucres (tels que le

glucose) à partir du gaz carbonique atmosphérique et de l'eau. Ces synthèses dépendent d'une source d'énergie extérieure, énergie solaire captée par des pigments particuliers, les chlo-

rophylles, dans le cas des organismes photosynthétiques, énergie chimique produite par l'oxydation de composés minéraux du milieu vital dans le cas des organismes chimiosynthétiques.

VIE ET LA MATIÈRE

toutes les autres, la lumière sert de catalyseur pour déclencher une suite de processus biochimiques où l'énergie est fournie par une autre source. Dans la photosynthèse, ce sont les photons lumineux eux-mêmes qui, captés par la chlorophylle, dissocient l'eau dont l'hydrogène va réduire le gaz carbonique en sucres tandis que l'oxygène se dégage. Finalement, la presque totalité des manifestations de la vie que nous connaissons dépendent étroitement d'un type de pigment, la chlorophylle, dont on connaît deux formes principales, dites a et b, et qui sont chacune un complexe entre du magnésium et une porphyrine. A l'image de cette porphyrine particulière indispensable à l'existence des êtres hétérotrophes actuels, dont l'Homme, nous allons trouver d'autres types de pigments porphyriniques qui ont joué un rôle-clé dans les premiers stades de la vie sur la Terre.

Unité de la matière vivante

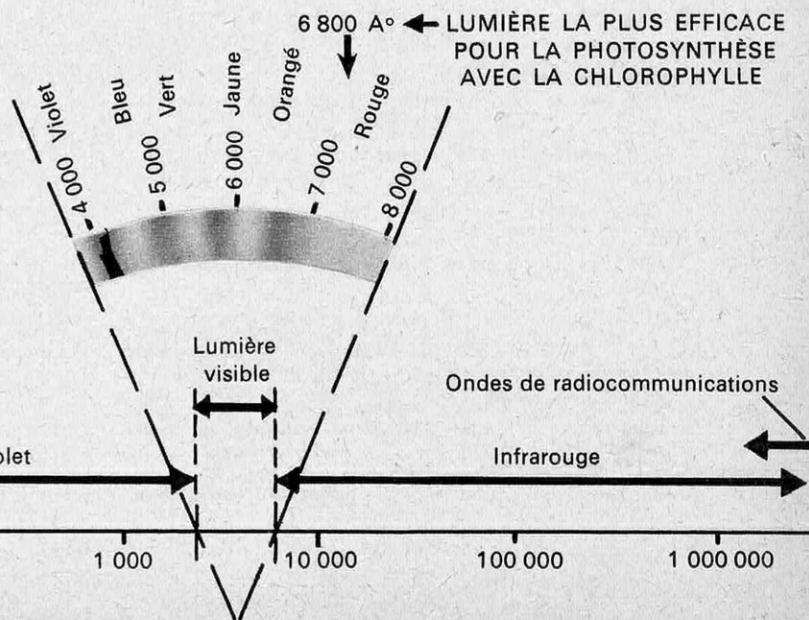
L'essor des sciences biologiques, et de la biochimie en particulier, s'est amorcé au XVII^e siècle avec l'élaboration des premiers appareils pour l'étude expérimentale des phénomènes naturels, au moment où, sur le plan philosophique, Sir Francis Bacon, constatant

l'échec de la scolastique, appelait à la recherche de nouvelles voies pour la connaissance scientifique.

Trois siècles de travaux ont mis en évidence la remarquable unité de la matière vivante tant du point de vue morphologique que de celui de la composition chimique. Tous les organismes vivants sont composés d'unités fonctionnelles, les cellules, assemblées en tissus et organes. Toutes les cellules de tous les organismes ont une morphologie générale identique. Certains organismes demeurent unicellulaires, comme les protozoaires ou les bactéries, mais tout organisme multicellulaire tire son origine d'une cellule unique qui se divise pour donner naissance à des cellules-filles. Celles-ci, au cours du développement, se spécialisent par différenciation pour former les organes et les tissus.

Les méthodes de la physique et de la chimie ont montré que la matière vivante était constituée de composés chimiques qui entrent dans une classification simple : les glucides (ou sucres), les lipides (ou graisses), les protéines (ou albumines) et les acides nucléiques. Dans chacune de ces classes, il existe des composés de faible poids moléculaire (de 100 à 1 000) et des composés dont le poids moléculaire peut être très élevé (jusqu'à plusieurs millions).

La lumière visible, seule utilisable par les végétaux chlorophylliens pour la photosynthèse, ne représente qu'une étroite bande du spectre des radiations électromagnétiques. Sur ce graphique, les longueurs d'ondes évaluées en angströms (dix-millionièmes de millimètre) sont portées sur une échelle logarithmique pour que l'ensemble tienne dans un espace restreint. Encore faut-il noter que toute la lumière visible n'est pas utilisable au même degré, la longueur d'onde la plus efficace se situant dans le rouge, vers 6 800 angströms.



Parmi ces derniers, la plupart sont des polymères résultant de l'union de molécules simples d'une même classe, identiques (polymères homogènes), ou différentes (polymères hétérogènes).

Dans les cellules, ces polymères (ou macromolécules) sont synthétisés selon un certain ordre et une certaine orientation dans l'espace; on dit qu'ils sont stéréospécifiques, propriété d'ailleurs commune à toutes les molécules biologiques. Les caractères physicochimiques des polymères les amènent à constituer la base du fonctionnement de la cellule, donc de la vie.

Ainsi les protéines sont des polymères hétérogènes d'acides aminés. Des polysaccharides comme l'amidon, le glycogène et la cellulose sont des polymères homogènes de glucose. Les acides nucléiques sont des polymères hétérogènes de nucléotides, eux-mêmes composés de trois molécules simples : une base biologique (purine ou pyrimidine), un sucre simple à 5 carbones (ribose ou désoxyribose) et un acide phosphorique.

Parallèlement à la mise en évidence de l'unité des êtres vivants s'est développée l'idée de leur filiation. Ainsi naquirent les théories de l'Évolution : conservation héréditaire de caractères acquis dans celle développée par Lamarck, sélection naturelle dans celle de Darwin et Wallace.

Faire descendre tous les êtres vivants d'un ancêtre commun, une algue flagellée unicellulaire apparue il y a 2 milliards d'années, était apporter une réponse à la question de

l'origine des espèces. Mais c'était en fait poser la question de l'origine de la vie. Darwin, dans une lettre à Hocker, a donné avec une prescience géniale la voie à suivre pour la recherche d'une réponse : « Il est tout simplement absurde de penser à l'origine de la vie. On devrait autant penser à l'origine de la matière ».

L'origine de la matière vivante

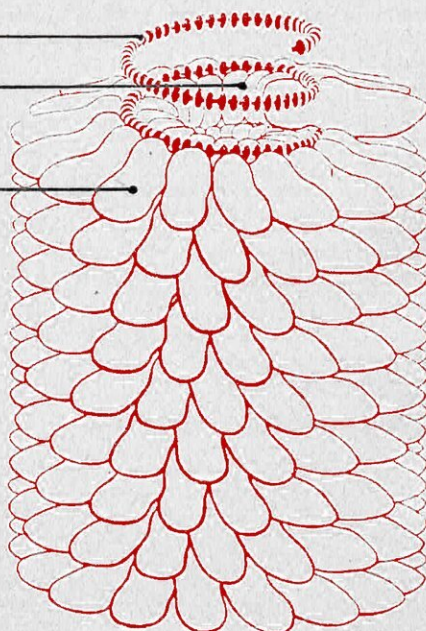
Penser à l'origine de la matière vivante et trouver comment cette matière inerte de notre jeune planète a pu s'organiser pour donner des structures protocellulaires douées des caractéristiques de la matière vivante avant de devenir des organisations cellulaires, c'est le dernier chapitre de la biologie terrestre, celui de l'apparition de la vie, qu'il s'agit d'écrire. Une telle étude, pour être scientifique, ne doit pas procéder par des déductions plus ou moins teintées de métaphysique, mais reposer sur des résultats expérimentaux. La recherche d'un principe fondamental de vie dans les systèmes biologiques existants risque d'introduire un « a priori » peu scientifique. Aussi l'éprouvette de l'alchimiste créateur de vie a-t-elle rejoint au musée de l'Histoire des Sciences la cornue du transmutateur de métaux.

L'abord du problème selon un mode synthétique est moins hasardeux. La recherche englobera l'étude des systèmes prébiologiques fossiles — on en a signalé sur certaines météorites —, celle des conditions géologiques au moment de la formation de la Terre, la mise

Chaîne d'acide
ribonucléique

Canal central

Molécule
protéique



Le virus de la mosaïque du tabac est constitué d'un filament d'acide ribonucléique enroulé en spirale et délimitant un espace creux central. L'acide ribonucléique porte le pouvoir infectieux du virus; sur lui sont placées 2 130 molécules protéiques identiques appelées capsomères.

en œuvre de systèmes organochimiques qui, dans les conditions de la Terre primitive, purent synthétiser des molécules organiques prébiologiques, et enfin la démonstration de systèmes de transition entre la matière inerte et la matière vivante.

Improbabilité de la vie

La plus importante caractéristique d'un organisme vivant est sa propriété de multiplication. Sa structure doit se reproduire dans sa descendance, mais selon un processus assez souple pour permettre les mutations, donc l'évolution, car le concept d'évolution est la seule clef dont nous disposons pour surmonter l'obstacle que constitue l'extrême improbabilité de la vie. Il est en effet impossible de fonder l'apparition de la vie, à un moment donné, sur la probabilité de création, par pur hasard, d'un système chimique capable, grâce à une source d'énergie (le rayonnement solaire), de se reproduire et de devenir ainsi un système biochimique.

Prenons, par exemple, un virus, c'est-à-dire un organisme considéré généralement comme à la frontière du monde minéral et du monde vivant, le virus de la mosaïque du tabac. Il est constitué d'un acide ribonucléique en forme de spirale auquel se lient des molécules de protéines. Considérons seulement l'acide nucléique viral qui porte le pouvoir infectieux ; il est formé des quatre bases biologiques (deux purines, adénine et guanine, et deux pyrimidines, uracile et cytosine) qui s'enchaînent selon une séquence particulière comprenant 6 000 bases.

La probabilité pour que cette séquence particulière des 6 000 bases se réalise du seul fait du hasard est infime, $1/4$ à la puissance 6 000, soit en gros l'unité divisée par 10^{2000} . Or, la probabilité de choisir un atome parmi tous les atomes qui se trouvent dans l'univers accessible à nos télescopes est grossièrement égale à l'unité divisée seulement par 10^{100} , déjà négligeable même à l'échelle cosmique. Il est impensable qu'en 5×10^9 années seulement (5 milliards d'années est l'âge attribué à la Terre), notre molécule de virus ait pu se former, même si le globe terrestre n'était qu'un mélange de nucléotides en réaction.

Par contre, prenons une population de molécules capables de se multiplier, dans laquelle un modèle de molécules, au cours de cette multiplication, se transforme en un modèle voisin par des phénomènes de mutation. Ces mutations sont bénéfiques si elles produisent une structure à pouvoir de multiplication accru, donc plus apte à survivre et surtout à remplacer rapidement le modèle précédent. Si ces muta-

tions s'effectuent avec une probabilité de seulement l'unité divisée par 10^{20} , 100 mutations suffiront pour obtenir cette structure de probabilité égale à l'unité divisée par 10^{2000} en un temps compatible avec l'âge de la Terre.

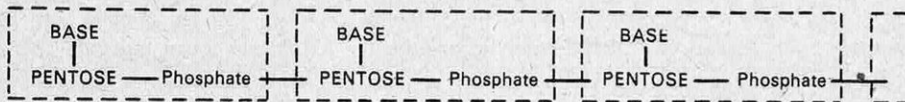
Un modèle de système prébiologique doit donc pouvoir à la fois se reproduire par multiplication et subir une évolution. Sans doute, dans l'état actuel de nos connaissances, l'imagination humaine est-elle trop pauvre pour imaginer le mécanisme d'un tel système de reproduction moléculaire qui, contenant sa propre information pour sa reproduction, puisse la transférer identique à elle-même de génération en génération, avec cependant la possibilité de modifications partielles aléatoires dont les plus favorables assureront par sélection la conservation de la lignée dans le milieu changeant environnant. Mais, fort heureusement, le biologiste a découvert un tel système chez les êtres vivants, celui de la synthèse des acides nucléiques.

Les acides nucléiques et les mutations

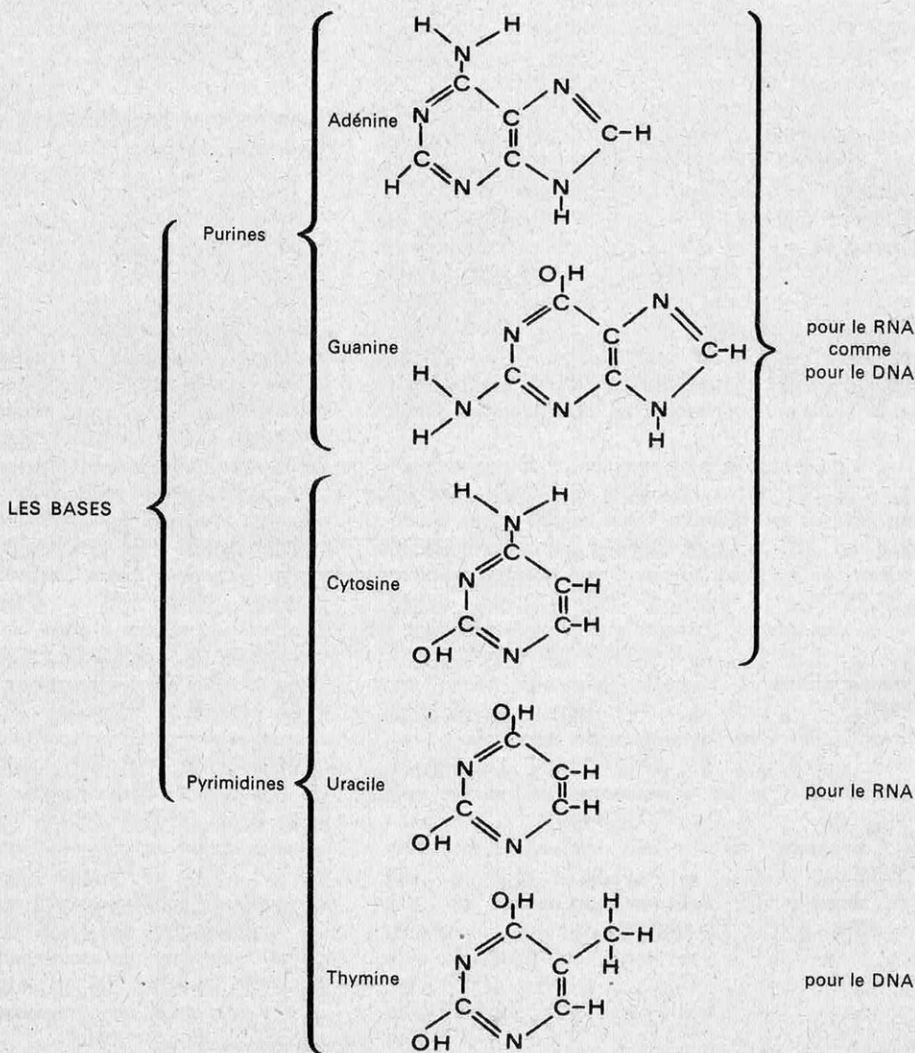
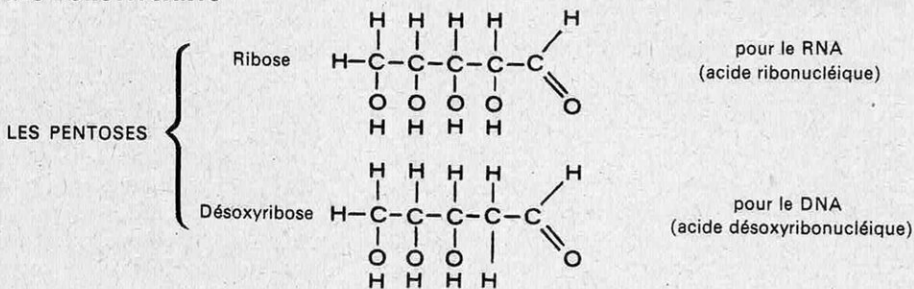
Dans les chromosomes du noyau de chaque cellule, on trouve en effet de très longues et complexes molécules d'acides désoxyribonucléiques (en abrégé ADN dans la terminologie française, DNA dans la terminologie anglosaxonne). Leur architecture comporte essentiellement un sucre, le désoxyribose, et quatre bases organiques biologiques : deux purines, l'adénine et la guanine, et deux pyrimidines, la thymine et la cytosine. Ces éléments constituent deux chaînes en opposition où les bases sont unies entre elles par des liaisons dites « ponts hydrogène » qui maintiennent donc normalement cette structure en double chaîne, mais peuvent, dans certaines conditions, se rompre, permettant la dissociation des deux chaînes. Chacune d'elles va alors pouvoir reconstituer sa complémentaire, édifier une nouvelle chaîne où s'aligneront d'une part l'adénine face à la thymine (et inversement) et, d'autre part, la guanine face à la cytosine (et inversement). Or, précisément, c'est l'ordre de succession des couples de bases tout au long de la double chaîne de DNA des chromosomes qui constitue l'information génétique, et cet ordre se trouve ainsi rigoureusement transmis du DNA primitif aux molécules-filles. Ce mécanisme *purement biochimique* correspond à ce que les cytologistes observent lors de la duplication des chromosomes précédant la division cellulaire. Il assure efficacement la constance de la transmission des caractères au long des générations successives.

Schéma général
d'un acide nucléique,
chaîne dont les maillons,
les « nucléotides »,
sont formés d'une
base organique
biologique,
d'un sucre simple
(pentose) et d'un
groupe phosphate.

LES ACIDES NUCLÉIQUES



LES CONSTITUANTS

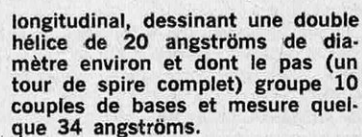


Au niveau
des constituants, un H
au lieu d'un OH
dans le pentose
(désoxyribose et ribose),
un CH₃ au lieu d'un
H dans une base
pyrimidique
(thymine et uracile)
conduisent à des
structures spatiales
et des rôles métaboliques
très différents.

Les mutations s'expliquent en première approximation par des modifications accidentelles et aléatoires dans la structure du DNA, introduisant des informations nouvelles qui se transmettront dans les duplications suivantes. Ces informations nouvelles subsisteront si elles

La synthèse des protéines

SCHÉMA D'UN ACIDE RIBONUCLÉIQUE - RNA :

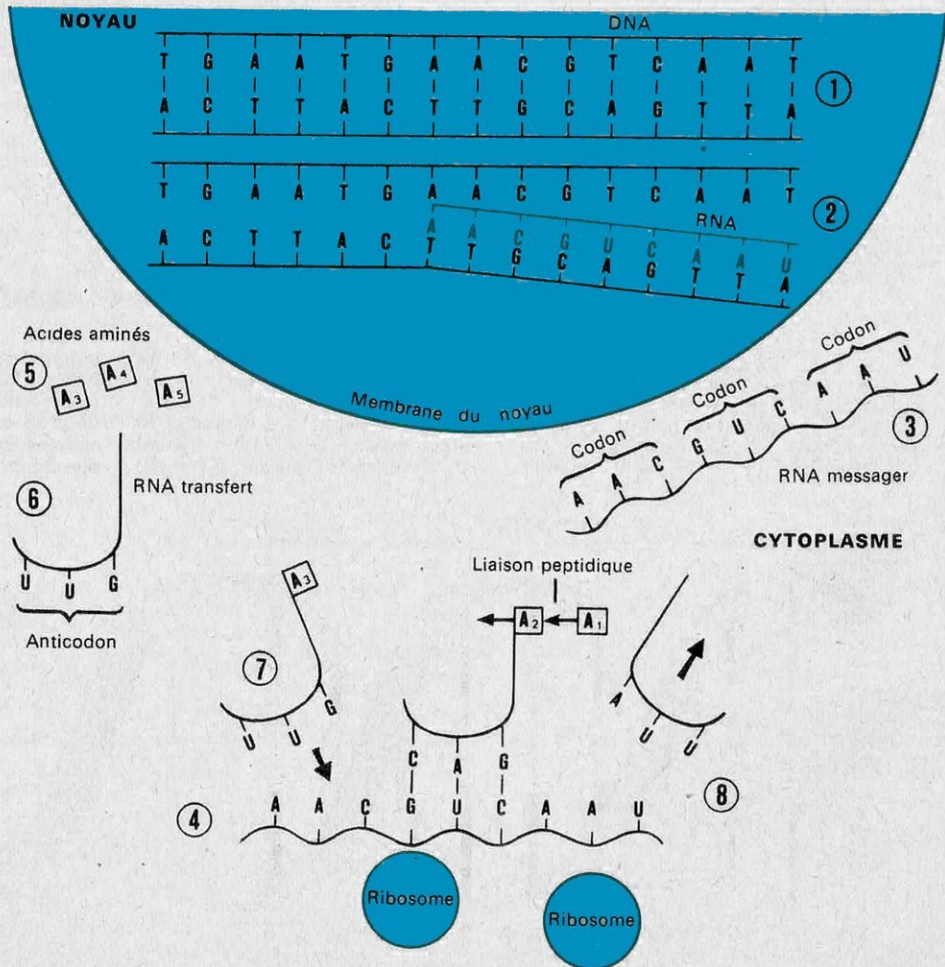


LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES

L'acide désoxyribonucléique (DNA) du noyau cellulaire (1) porte le code de la séquence des acides aminés dans la protéine à synthétiser. Cette information est transcrite (2) d'une manière analogue à ce qu'on a vu ci-dessus mais cette fois à partir d'une seule chaîne, dans la synthèse d'un acide ribonucléique dit « RNA messager », sur lequel chaque groupe de 3 bases constitue un triplet ou « codon » caractéristique d'un certain acide aminé (par exemple : ACU pour l'histidine, UAC pour la tyrosine, etc.) Le RNA messager passe dans le cytoplasme (3) et va se fixer (4) sur des particules contenant des acides nucléiques et des protéines : les ribosomes. L'ensemble ribosomes - RNA messager forme le polysome, sorte de matrice à la surface de laquelle vont s'assembler dans l'ordre voulu les acides aminés déterminés. Ces acides aminés, présents dans le cytoplasme (5) et activés par un mécanisme enzymatique, se fixent sur d'autres RNA (6), des RNA transferts spécifiques de ces acides qui comprennent quelque 70 bases dont 3 sont le complément (anticodon) du codon du RNA messager. Ces RNA transferts vont se fixer sur le polysome, l'appariement du codon et de l'anticodon positionnant chacun des acides aminés (7). Les liaisons peptidiques s'établissent et la chaîne de la protéine se constitue tandis que les RNA transferts et les ribosomes se détachent (8).

SCHEMA DE LA DUPLICATION DU DNA :

En 1, la double chaîne d'une molécule d'acide désoxyribonucléique, figurée conventionnellement avec A pour adénine, T pour thymine, C pour cytosine et G pour guanine. En 2, ouverture de la double chaîne, et en 3, mise en place des nucléotides portant les bases complémentaires. Ainsi se sont formées, en 4, deux doubles chaînes chimiquement identiques l'une et l'autre à 1. Un tel mécanisme conservant strictement l'ordre de succession des bases le long de la molécule, permet la transmission de l'information génétique.



accord avec l'information génétique portée par le DNA. Cette information y est inscrite selon un code représenté par la séquence des bases organiques dont nous venons de parler. Ces quatre bases constituent les signes ou « lettres » du code; on a été conduit à admettre que trois signes (triplet ou codon) forment un « mot », et la succession de ces triplets une « phrase », qui est un acide nucléique. A chaque triplet correspondrait un acide aminé, et ainsi à une succession de triplets une succession d'acides aminés caractéristiques d'une protéine. Cette transcription en langage protéique des séquences codées des DNA du noyau s'effectue par l'intermédiaire d'autres acides nucléiques, les acides ribonucléiques (RNA dans la terminologie anglo-saxonne) qui transportent les messages sur de petites particules cytoplasmiques, les ribosomes, qui sont les lieux de synthèse des protéines dans le cytoplasme. Ces RNA, dits *messagers*, sont fabriqués par transcription à partir des DNA suivant une loi de complémentarité des bases analogues à celle que nous avons rencontrée précédemment, l'architecture des molécules comportant cette fois du ribose au lieu de désoxyribose, et la thymine, une des quatre bases, étant remplacée par une base un peu différente, l'uracile. Ces deux modifications en apparence mineures, un oxygène en plus dans le ribose que dans le désoxyribose, un groupe méthyle (CH_3) en moins dans l'uracile que dans la thymine, suffisent à opposer ces deux types d'acides nucléiques.

Le DNA, au moins pour la fraction qui, après duplication, ne passe pas à la descendance, dure autant que la cellule, et est éternel dans la succession des générations, compte tenu des mutations qui en peuvent modifier la structure. Le RNA *messenger* a une durée de vie courte, quelques minutes à quelques jours selon les organismes, et c'est cette brièveté de vie qui permet l'adaptation continuelle de l'organisme aux conditions changeantes de son milieu environnant.

Organismes vivants et organisations prébiologiques

Ainsi, dans un système biologique cellulaire, la reproduction se fait à partir d'un capital génétique définitif et constant, codé sous forme de DNA des chromosomes, à partir duquel des mécanismes enzymatiques d'information et de transfert détermineront et contrôleront la fabrication des composants d'une nouvelle cellule avant la division de la cellule-mère, ou plus simplement des matériaux nécessaires à la vie de cette cellule. Nous sommes en pré-

sence d'un système clos d'organisation biologique, car il est constitué de tous les composants de la cellule enfermés dans une enveloppe, la membrane cellulaire.

Il en fut certes tout différemment dans les premiers systèmes prébiologiques acellulaires dont on peut faire l'hypothèse. Ici il faut envisager un mode de reproduction non enzymatique des molécules au niveau d'une organisation qui n'est pas cellulaire mais moléculaire; cette organisation prébiologique constitue un système ouvert sur le milieu environnant. A l'intérieur de ce système, la sélection et l'adaptation seront directement liées à la reproduction au niveau de la molécule ou de l'agrégat moléculaire auquel leur mode de reproduction confère une certaine persistance, avec toutefois suffisamment de mutabilité pour évoluer à travers cette sélection et cette adaptation. La condition nécessaire est un taux de reproduction qui surpasse à la fois les redevances de ce qui a été édifié et l'intervention du hasard. La condition suffisante est l'existence même de ces changements occasionnels appelés mutations afin qu'il y ait adaptation au milieu environnant au cours des transformations physicochimiques de la Terre primitive.

On admet que la Terre est vieille de 5 milliards d'années et que les plus anciennes cellules fossiles datées, des algues bleu-vert, existaient il y a 2 milliards d'années. Il reste donc une période de 3 milliards d'années pendant laquelle la Terre, issue de la nébuleuse solaire, s'est refroidie et où se sont amorcés les processus chimiques d'édification de très nombreuses molécules organiques. La plupart des substances naturelles que l'on dit biologiques et dont le poids moléculaire est faible, c'est-à-dire plus petit que 1 000, furent en fait prébiologiques. Elles ont été formées avant l'apparition des systèmes autoreproducteurs et ont pu servir ensuite de matériaux soit pour la constitution de tels systèmes biologiques d'origine purement terrestre, soit peut-être pour l'implantation de systèmes vivants venus d'au delà de la Terre, hypothèse qui n'est pas exclue, mais qu'il n'est pas indispensable d'envisager, ainsi que nous allons le voir.

Pour le biologiste, l'origine terrestre de la vie n'implique pas son apparition au hasard d'une dramatique explosion créatrice au sein des océans et de l'atmosphère. Il en cherche une explication par le jeu naturel de l'affinité chimique des éléments matériels, par l'exploitation des sources d'énergie disponibles au cours des ères géologiques. La vie apparaît au biologiste comme le terme d'un long processus évolutif dont les phases sont sans doute encore mal précisées dans le détail, mais dont

il a acquis la conviction profonde qu'elles furent inéluctablement commandées et orientées par les lois du monde physique.

Les grandes étapes

On peut diviser ces trois milliards d'années commençant avec la nébuleuse solaire en trois périodes. Les deux premières permettent l'accumulation d'éléments simples et de petites molécules organiques non biologiques. La troisième période est la véritable période pré-biologique au long de laquelle s'inscrit le long développement des mécanismes organo- puis biosynthétiques qui conduiront aux premières cellules vivantes.

La première période remonte à la condensation de la nébuleuse solaire dans le cosmos. A ce moment se sont formés des radicaux libres simples par l'union, stable à ces tempéra-

tures élevées d'alors, entre 2 000 et 6 000°, de deux atomes tels carbone et hydrogène, ou encore carbone et carbone, carbone et oxygène, carbone et azote, hydrogène et azote, hydrogène et oxygène, etc.

Y fait suite alors une deuxième période correspondant à la formation de la Terre et à son refroidissement progressif. Ces radicaux libres fortement réactifs se condensent en molécules gazeuses qui formeront l'atmosphère de la proto-terre, bien différente de ce qu'elle est maintenant, constituée donc essentiellement par du méthane (CH_4), de l'eau en vapeur (H_2O), du gaz ammoniac (NH_3), de l'acide cyanhydrique (HCN) et du gaz carbonique (CO_2).

Il ne s'agit pas là d'une simple hypothèse. L'examen de la planète Jupiter par des méthodes spectroscopiques met en évidence la présence dans son atmosphère des trois premiers composés au moins. Jupiter peut être considérée comme une forme fossilisée par congélation de ce qu'était alors la Terre.

La troisième période prébiologique a commencé il y a 4,5 milliards d'années. C'est elle qui, par de lents processus de transformation de molécules minérales ou organiques simples, a présidé à la naissance de la vie il y a 2 milliards d'années.

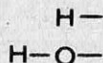
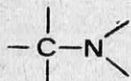
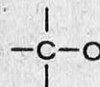
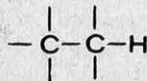
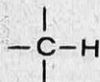
Deux sortes d'observations démontrent la possibilité de telles synthèses prébiologiques.

L'analyse de certaines météorites carbonées, comme la météorite d'Orgueil ou celle de Holbrook, a révélé en effet la présence d'acides aminés et de porphyrines. D'autre part, des expériences, telles que celles faites pour la première fois par Miller en 1953, ont permis de réaliser la synthèse d'acides aminés en soumettant un mélange de méthane, d'ammoniac et d'eau à des décharges électriques puissantes; de telles conditions reproduisent celles existant sur la Terre à cette époque lointaine où, à une échelle grandiose, les décharges électriques orageuses à travers l'atmosphère sont certainement extrêmement fréquentes sinon presque continues. Elles constituent une faible partie des sources d'énergie disponibles à côté de la chaleur dégagée par le noyau terrestre en cours de solidification, du rayonnement solaire qui perce, au moins en partie pour l'ultraviolet, les nuages denses qui entourent le globe, et des radiations de toutes sortes : rayons X, rayons gamma, protons, électrons, etc.

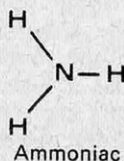
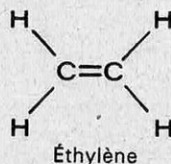
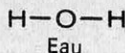
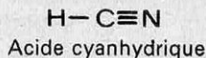
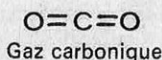
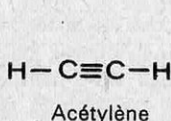
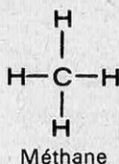
Apparition des petites molécules biologiques

Lorsque la température s'abaisse suffisamment pour que ces énormes nuages de vapeur

RADICAUX SIMPLES



COMPOSÉS ORGANIQUES SIMPLES

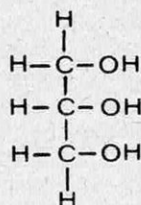


A gauche, des radicaux simples formés dans la nébuleuse primitive. A droite, les molécules simples résultant de leur condensation dans la période suivante (refroidissement de la nébuleuse primitive).

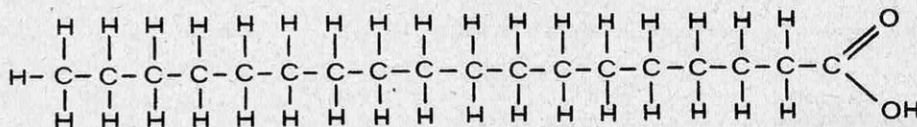
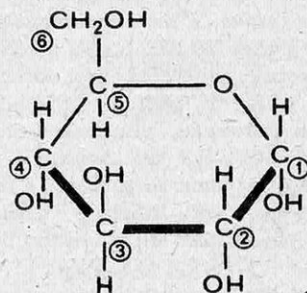
L'eau, qui constitue toujours actuellement le composant majeur de la matière vivante dont elle représente 75 à 80 pour cent, est le solvant idéal. C'est elle qui dissout le plus de substances et, si des réactions chimiques peuvent survenir en milieu gazeux ou solide, le plus grand nombre se produisent beaucoup plus facilement dans un milieu liquide. D'autre part, au moment de la formation des océans, l'oxygène et

L'apparition de composés complexes de carbone résulte de la grande réactivité de cet élément, capable de contracter quatre liaisons par atome avec d'autres éléments. Il peut se lier à 4 atomes d'hydrogène pour donner le méthane (CH_4); il peut alors échanger un hydrogène ou plus avec toutes sortes d'autres éléments.

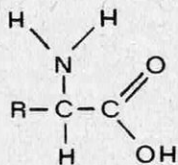
De plus, et c'est là une de ses caractéristiques les plus précieuses, un atome de carbone peut se lier avec d'autres atomes de carbone pour former des chaînes carbonées linéaires, ramifiées ou cycliques. Dès l'époque que nous envisageons, il y a quatre milliards d'années, toute la chimie du carbone s'est mise en route, avec l'infinie variété et complexité


$$\begin{array}{ccccccc} & & & \text{O} & & & \\ & & & | & & & \\ \text{H} & & \text{OH} & \text{H} & \text{OH} & & \\ | & & | & | & | & & \\ \text{OH}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\ | & | & | & | & | & | & \\ \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{OH} & \text{H} & \text{H} & \end{array}$$

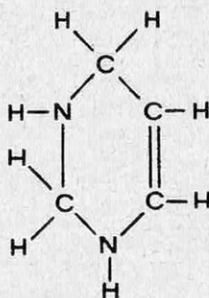
② Glucose



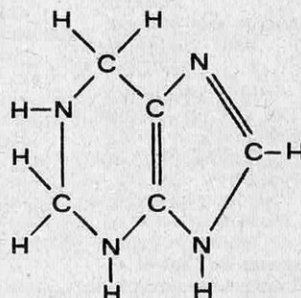
③ Acide stéarique



④ Acide aminé



⑤ Pyrimidine



⑥ Purine

l'acide stéarique à 18 carbones; en 4, un acide aminé, où R désigne un radical plus ou moins complexe; en 5 et 6, pyrimidine et purine d'où dérivent les bases biologiques entrant dans la composition des DNA et RNA.

résultant de ces enchaînements et de cette réactivité des atomes du carbone.

On trouve en page 15 quelques exemples de ces composés biologiques du carbone qui sont à l'origine de la matière vivante actuelle.

Le premier est un *alcool*, le glycérol (ou glycérine). La fonction « alcool » se définit par le fait qu'un atome de carbone est lié à un radical —O—H , ou plus simplement —OH , dit radical hydroxyle. Le glycérol est donc un trialcool.

Le second est un *glucide*, ou sucre, le glucose, dont on voit que la molécule renferme plusieurs fonctions alcool. Il est de plus caractérisé par le fait que le carbone en bout de chaîne à droite est lié à deux atomes d'oxygène tandis que les autres carbones ne sont liés qu'à un seul oxygène. En fait, un de ces deux atomes d'oxygène est partagé entre deux atomes de carbone, le premier et le cinquième à partir de la droite, ce qui donne à la molécule une structure cyclique. Le glucose est un sucre à six carbones, c'est un « hexose ». Le ribose et le désoxyribose des acides nucléiques sont des « pentoses », sucres à cinq carbones.

Le troisième composé est un *acide gras*. La chaîne carbonée, plus ou moins longue, est simple, car tous ses carbones sont liés à des hydrogènes, sauf le premier à droite qui a les propriétés d'une fonction « acide », étant lié à un oxygène par une double liaison et à un groupe —OH . Le groupement —COOH porte le nom de fonction « acide carboxylique ».

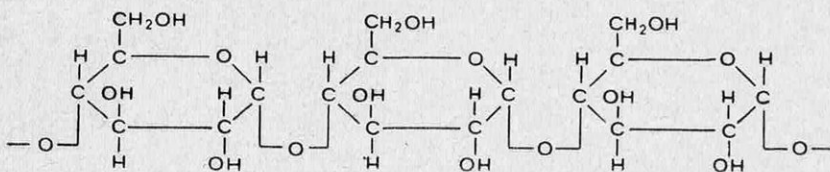
Le quatrième est un *acide aminé*. On voit qu'en bout de chaîne à droite, le carbone porte

une fonction acide carboxylique, comme un acide gras, et que le carbone précédent porte un groupement azoté apparenté à l'ammoniac (NH_3), une fonction « amine » (—NH_2). Le reste de la chaîne carbonée, représenté par R— , comporte, fixés sur les carbones, des hydrogènes et éventuellement une autre fonction qui peut être un autre alcool, un autre acide, un autre groupement aminé ou une fonction soufrée dite thiol (—SH). On connaît 20 acides aminés, la longueur de la chaîne pouvant aller de 2 à 6 carbones.

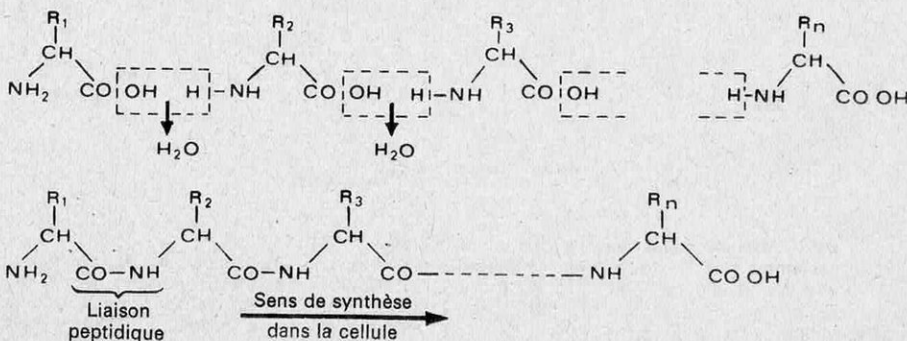
Les deux derniers composés sont des *bases organiques* biologiques qui entrent dans la constitution des acides nucléiques. L'une est la pyrimidine avec laquelle nous voyons apparaître un nouvel enchaînement mixte continu entre du carbone (C) et de l'azote (N), et un nouveau type de liaison entre deux carbones, une liaison double. L'autre est la purine, base plus complexe car elle est constituée de deux cycles accolés.

Si l'on met à part les vitamines et les hormones, ces six types de composés simples sont les points de départ de la synthèse de toutes les substances complexes de la matière vivante. La polymérisation des sucres simples donnera les polysaccharides : glycogène, amidon, cellulose; la condensation de trois acides gras et du glycérol donnera les graisses ou lipides; la condensation d'acides aminés donnera des protéines; les liaisons se font alors entre le carbone de la fonction acide d'un acide aminé et l'azote d'un autre acide aminé et sont

Une chaîne polysaccharidique simple à base de glucose. De tels polymères peuvent constituer des chaînes plus ou moins ramifiées.



Une protéine est constituée par un enchaînement d'acides aminés caractérisés par les radicaux $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_n$. La liaison peptidique s'effectue entre la fonction acide carboxylique de l'un et la fonction amine basique de l'autre. Un mécanisme complexe d'information à partir du DNA des chromosomes détermine la séquence des radicaux dans l'édification des protéines spécifiques (voir page 12).

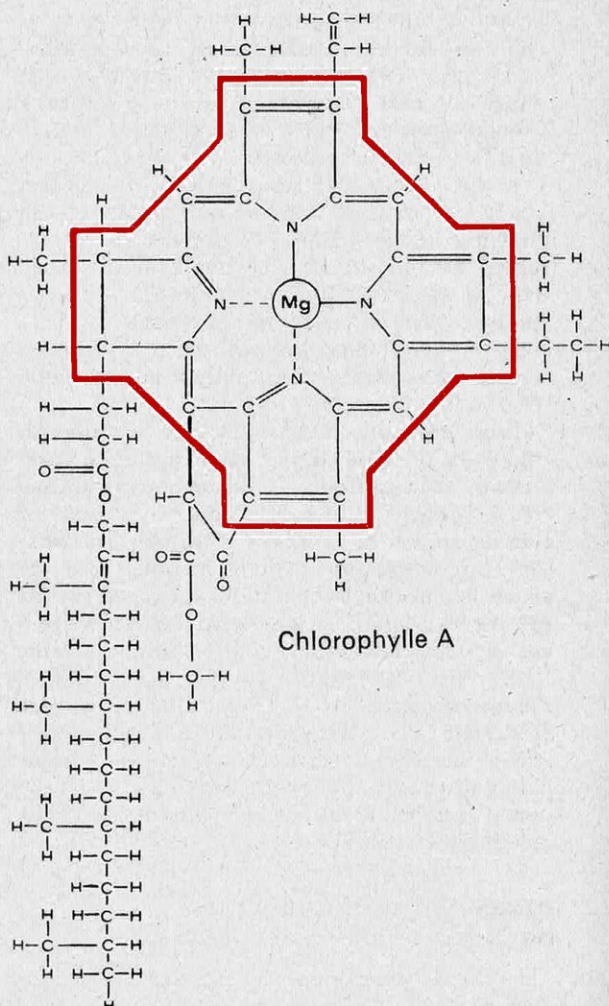


appelées liaisons peptidiques, c'est pourquoi on donne le nom de polypeptides à l'ensemble de ces composés.

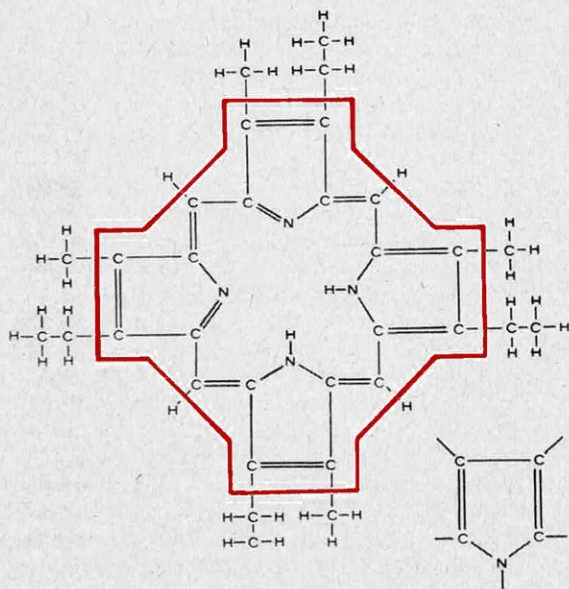
Les porphyrines

Cette édification élémentaire de petites molécules organiques et leur polymérisation en substances plus complexes ont pu se poursuivre par le seul jeu des affinités chimiques et des facteurs énergiques alors disponibles, cela pendant des millions d'années. Un des plus importants de ces processus organochimiques a été la polymérisation de noyaux cycliques pentagonaux à quatre atomes de carbone et un d'azote (noyaux pyrroles). Polymérisés par groupes de quatre, ils ont donné les noyaux tétrapyrroliques des *porphyrines*, et c'est là la réaction déterminante de l'évolution future de notre monde encore en genèse. Toutes les autres réactions de polymérisation auraient pu avoir lieu et livrer les polysaccharides, les graisses, les protéines, les nucléotides et les acides nucléiques que, sans l'apparition des porphyrines, l'évolution n'aurait pu prendre le sens que nous lui connaissons maintenant sur la Terre.

Les porphyrines sont en effet à la base des premiers systèmes métaboliques encore rudimentaires, mais déjà capables d'exploiter l'énergie du spectre solaire visible, d'énergie vingt à trente fois supérieure à celle de la région ultraviolette. Ces pigments, complexés avec des métaux (fer comme dans les cytochromes et



Chlorophylle A



Étioporphyrine III

Noyau pyrrole

Les noyaux pyrroles sont pentagonaux avec quatre atomes de carbone et un d'azote.

Leur polymérisation par groupes de quatre donne le noyau tétrapyrrolique (cerné ci-dessus et ci-contre par un trait) de nombreux composés de grande importance biologique, dont deux sont représentés ici.

De l'étioporphyrine III dérive l'hémoglobine. On retrouve ce noyau dans la chlorophylle qui comporte un atome de magnésium en position centrale, attaché à deux des pyrroles par des liaisons fortes, aux deux autres par des liaisons faibles (la longue chaîne de gauche porte le nom de phytol). Dans d'autres types de porphyrines, tels les cytochromes (qui interviennent dans la respiration cellulaire) et l'hémoglobine (transporteur d'oxygène) le fer remplace le magnésium.

l'hémoglobine, magnésium comme dans la chlorophylle) vont catalyser des réactions photochimiques aboutissant à la formation de molécules très réactives à basse température, préfiguration des cycles synthétiques ou reproductifs à l'échelle cellulaire.

Il est certain que ces réactions étaient très lentes par rapport à celles que catalysent les enzymes de la biologie cellulaire et que le temps a joué un rôle essentiel. Mais il est logique de penser que beaucoup des systèmes catalysés par des enzymes que nous connaissons ont eu comme précurseurs des systèmes simples, plus lents, sans catalyse enzymatique proprement dite.

Il est frappant de constater l'universalité des pigments porphyriniques dans toute l'échelle animale et végétale. Bien que ce noyau paraisse très complexe, toutes les cellules vivantes en font aisément la synthèse et sa fabrication à l'ère prébiologique a pu s'effectuer par les seules actions physicochimiques dans un milieu favorable. Mais il faut se garder d'interpréter ces premières réactions photochimiques catalysées par les pigments porphyriniques à l'image de celles produites par la chlorophylle. Il ne s'agissait avec les premières que d'oxydo-réductions sans libération d'oxygène, alors que c'est à la photosynthèse chlorophyllienne qu'est due l'apparition d'oxygène libre dans l'atmosphère terrestre.

Molécules prébiologiques de faible poids moléculaire

Nous ne développerons pas ici les mécanismes de synthèse des molécules prébiologiques simples dont nous avons énuméré les principales, mécanismes qui ne soulèvent pas de difficultés particulières. Aussi bien les expériences du type de celles de Miller ont permis de constater qu'au laboratoire, dans des conditions reproduisant celles de la Terre primitive, on pouvait, à partir de méthane, d'ammoniac, d'acide cyanhydrique et d'eau, synthétiser une grande variété de molécules organiques telles que les bases puriques et pyrimidiques, les sucres à 4 carbones comme l'érythrose, à 5 carbones comme le ribose, à 6 carbones comme le glucose et le galactose. Trente sortes de sucres simples ont été identifiés au cours de ces expériences. On a même constaté la formation du désoxyribose, si important pour l'édification des acides désoxyribonucléiques. Il était capital de montrer que de tels sucres pouvaient être obtenus dans des conditions n'aboutissant pas à leur dégradation immédiate par suite, par exemple, d'une température trop élevée; en utilisant comme cata-

lyseurs des oxydes de métaux tels que la chaux ou la baryte, on a obtenu ces sucres à une température de 50 °C seulement.

Polymères biologiques

Quant aux processus de polymérisation des petites molécules en macromolécules prébiologiques, leurs mécanismes sont encore mal élucidés. Nous savons qu'ils correspondent à la répétition d'unités identiques ou appartenant à la même classe selon une orientation spécifique dans l'espace. Nous avons dit que les sucres simples comme le glucose donnent des polymères comme le glycogène, l'amidon, la cellulose; les acides aminés donnent des chaînes polypeptidiques ou des protéines; les bases organiques puriques ou pyrimidiques donneront des nucléotides avec le ribose ou le désoxyribose et l'acide phosphorique; la polymérisation des nucléotides eux-mêmes aboutira aux acides nucléiques, RNA et DNA. Un polymère de haute importance, également formé à cette époque, est le noyau porphyrine dont nous avons souligné le rôle dans l'évolution biochimique et biologique ultérieure.

Il semble qu'à l'époque de la Terre primitive, il se soit formé des complexes intermédiaires sous forme de polyphosphates. Il est bien connu que si on chauffe au laboratoire de l'acide phosphorique, on obtient par déshydratation vers 300 °C des acides polyphosphoriques en chaînes plus ou moins longues. De tels corps ont pu se former en des points chauds du globe primitif, se complexer avec des molécules simples en les activant, pour ensuite permettre leur polymérisation à des températures assez basses pour ne pas provoquer la destruction des polymères formés (coagulation des protéines, carbonisation de l'amidon...).

De toute façon, ces synthèses de macromolécules supposent une concentration appréciable en petites molécules. D'autres points obscurs subsistent car une polymérisation organique n'est pas une simple addition de molécules, mais implique des orientations préférentielles des molécules dans l'espace. Ainsi, parmi les polymères dits homogènes, c'est-à-dire résultant de la condensation d'unités identiques appelées monomères, les polysaccharides à glucose présenteront de grandes différences de structure, et donc de propriétés biologiques, selon l'orientation dans l'espace des liaisons d'enchaînement ou selon les modes de ramification des chaînes, ainsi qu'on le constate avec le glycogène, l'amidon et la cellulose.

Les protéines

Les polymères hétérogènes sont représentés principalement par les protéines et les acides nucléiques.

Le poids moléculaire des protéines, dont nous avons dit qu'elles résultent de la liaison d'acides aminés, peut varier de 6 000 à plusieurs millions; comme le poids moléculaire moyen d'un acide aminé est de 125, on voit que les protéines peuvent comporter de 40 à plusieurs dizaines de milliers d'acides aminés. Or, non seulement n'importe lequel des 20 acides aminés connus peut être présent, et cela en n'importe quelle quantité, non seulement l'ordre d'enchaînement des divers acides aminés peut varier presque sans restrictions, mais les chaînes qu'ils forment peuvent aussi se replier dans le plan ou dans l'espace selon toute configuration imaginable. C'est-à-dire qu'à partir de 20 unités de base on obtient une infinité de protéines. De même qu'il y a 26 symboles « lettres » dans l'alphabet, on peut dire qu'il y a 20 symboles « lettres acides aminés » dans les protéines. Mais contrairement à la phrase littéraire qui a un graphisme simple, la « phrase protéique » n'est jamais uniquement étirée en ligne droite, mais est pliée sur elle-même dans toutes les directions de l'espace. Elle peut être aussi associée à une ou plusieurs autres « phrases protéiques » identiques ou différentes. Un mot donné, formé de plusieurs lettres de l'alphabet, se retrouve dans différentes phrases; de même, des groupes d'acides aminés se retrouvent également avec le même graphisme dans des protéines différentes auxquelles ils confèrent des propriétés identiques.

Dans les protéines à activité enzymatique, un groupe d'acides aminés est porteur de l'action biologique ou chimique de ces enzymes. Cette zone réactive de l'enzyme est appelée « centre actif ». A cette protéine-enzyme, ou « apoenzyme », doit s'adjoindre une molécule simple, ou « coenzyme », qui est un effecteur de la réaction enzymatique catalysée par l'apoenzyme. La plupart des coenzymes sont soit des dérivés des vitamines, soit des nucléotides, soit des métaux. Théoriquement, le nombre de protéines possibles est proprement astronomique. Deux espèces de protoplasmes cellulaires ne contiennent pas les mêmes protéines. Au contraire, les polymères glucidiques ou lipidiques extraits du foie ou de l'estomac d'un animal donné sont les mêmes; ils sont encore identiques extraits des cellules d'un champignon ou d'un rat. Les jumeaux vrais eux-mêmes ont des protéines légèrement différentes; d'une façon générale, on peut dire que plus deux organismes sont éloignés dans

l'échelle évolutive, plus sont grandes les différences structurales entre leurs protéines. A cet égard, il est intéressant de comparer des protéines à fonctions identiques chez deux espèces voisines, deux mammifères par exemple; l'insuline, qui règle le taux de glucose du sang des mammifères, a une structure différente d'une espèce à l'autre, mais celle d'une espèce est active chez une autre; l'insuline extraite du pancréas du bœuf est active chez tous les mammifères, l'homme en particulier; il y a conservation d'un archétype fonctionnel. Au contraire, l'hormone protéique de croissance (somatotrophine) est étroitement spécifique d'une espèce; celle du bœuf est inactive chez l'homme et un enfant atteint de nanisme hypophysaire ne peut être traité que par administration de somatotrophine humaine.

Ces deux exemples mettent en évidence deux types de spécificité des protéines : spécificité d'espèce et spécificité de fonction. Cette dernière est une propriété essentielle des enzymes, protéines jouant le rôle de catalyseurs biologiques des réactions chimiques qui se déroulent dans les cellules. Un enzyme a une spécificité fonctionnelle pour un type de réaction, et même parfois pour un composé bien défini subissant ce type de réaction à l'exclusion de tous les autres.

Les conséquences de la spécificité des protéines au niveau de l'espèce, et même au niveau de l'individu dans l'espèce, sont bien connues et nous ne nous étendrons pas sur elles. Citons seulement les réactions de défense à l'introduction dans un organisme de protéines qui lui sont étrangères, celles apportées en particulier par les virus et les bactéries ou par les tentatives de greffes de tissus, les réactions allergiques, les chocs protéiques au cours des transfusions, etc.

Les premiers cycles synthétiques prébiologiques

Dans les conditions de la Terre primitive, c'est l'ultraviolet solaire qui, comme nous l'avons dit, a mis en route les processus de synthèse des molécules biologiques. Mais, en devenant de plus en plus complexes, la plupart des systèmes ainsi constitués devenaient aussi de plus en plus fragiles à l'action de ces mêmes ultraviolets. Les organisations précellulaires et cellulaires ont dû impérativement se pourvoir d'une protection contre ces rayonnements de courte longueur d'onde, protection que l'on retrouve d'ailleurs dans les cellules actuelles. En effet, sans protection, les rayons ultraviolets produisent des modifications de certains composants chimiques, comme la forma-

tion de peroxydes toxiques et, aussi, au niveau du DNA du noyau, des altérations de la base pyrimidique appelée thymine, modifications dites « léthales » parce qu'incompatibles avec la vie; or, les cellules possèdent encore actuellement des mécanismes très développés pour la protection contre les effets des ultraviolets, hors de proportion avec la faible intensité de l'irradiation ultraviolette à notre époque. On peut expliquer cette disproportion par la survivance d'un caractère ancestral. En fait, il y a 4 milliards d'années environ que les ultraviolets solaires ont été arrêtés aux confins de l'atmosphère. Cela ne s'est pas produit subitement, mais très progressivement. L'atmosphère primitive était privée d'oxygène libre, peut-être présent seulement à l'état de traces, et était transparente aux ultraviolets qui y libéraient par photolyse partielle de l'eau des radicaux hydroxyles (OH) aptes à se combiner au méthane et à l'ammoniac pour la synthèse des sucres et des acides aminés. De cette production même résultait une certaine opacité croissante à ces rayonnements, accrue par l'augmentation de la teneur en gaz carbonique, produit de la dégradation de ces mêmes combinaisons dans ce qu'on pourrait appeler un pré-métabolisme prébiologique.

C'est alors que les porphyrines, en effet, amorcent le jeu des cycles synthétiques d'oxydoréduction évoqués plus haut en exploitant l'énergie du spectre visible qui prend en quelque sorte le relais de l'ultraviolet. Les expériences de laboratoire ont montré que ces substances et leurs complexes avec le zinc ou le magnésium sont parmi les sensibilisateurs les plus efficaces des réactions photochimiques, à la fois pour la photo-oxydation et la photo-réduction. Il est naturel d'admettre, étant donné leur diffusion dans les organismes vivants actuels et le rôle qu'elles y jouent, que leur apparition a été une des conditions premières du développement des systèmes biologiques, particulièrement des organismes autotrophes photosynthétiques.

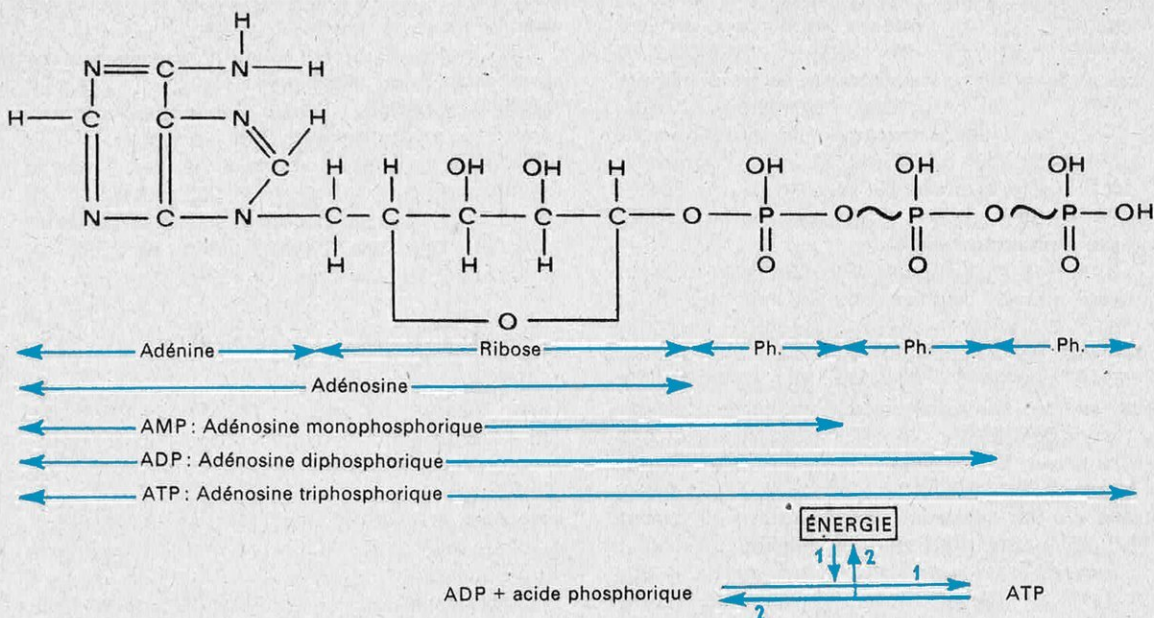
Une difficulté majeure se présente cependant quand on veut simplement transposer ces modèles de réactions photochimiques aux systèmes prébiologiques; c'est que les produits ainsi formés au laboratoire se recombinaient immédiatement pour redonner la substance initiale. Là encore on est fondé à admettre que les organisations précellulaires ont su tourner bientôt le problème en engageant les produits dans des réactions secondaires ou en formant des produits intermédiaires, véritables inhibiteurs de la réaction de retour à l'état initial. On peut ainsi concevoir de véritables cycles de réactions dont le couplage avec d'autres cycles dévie

l'utilisation des produits intermédiaires vers d'autres composés, de sorte que le retour à l'état initial devient absolument impossible. Il ne s'agit pas là d'une supposition gratuite, car ce ne serait pas autre chose, sous une forme certes encore fruste, que ce que l'on trouve à l'échelle moléculaire chez tous les êtres vivants actuels dont les réactions biologiques se déroulent suivant une véritable programmation. Dans cette chaîne ou ce cycle de réactions, chaque étape est sous la dépendance d'un enzyme, et un composé final, par son niveau même de production, assure une véritable régulation par rétro-inhibition ou « feed-back » sur les premiers maillons; il y a en effet interaction de ce composé ou métabolite final avec le composé initial, ou substrat: un excès arrête la chaîne, une insuffisance la remet en route.

On connaît d'ailleurs un mécanisme de régulation plus complexe où le métabolite régulateur n'a pas d'interaction avec le substrat initial à la chaîne, mais provoque la transformation de la protéine-enzyme (transformation allostérique) en se fixant sur une partie de la molécule distincte du centre actif responsable de la réaction biochimique. Cette fixation a un effet indirect (effet allostérique) sur le niveau de réactivité de l'enzyme et par suite sur l'intensité de la réaction biochimique.

Parmi ces chaînes réactionnelles, les chaînes d'oxydo-réduction sont celles qui président fondamentalement dans les organismes vivants à la production d'énergie sous une forme directement utilisable par les cellules en synthétisant de l'acide adénosine triphosphorique ou ATP. Elles font suite à la dégradation progressive des composés énergétiques (sucres, acides gras) qui se scindent en chaînons carbonés de plus en plus courts et de plus en plus oxydés.

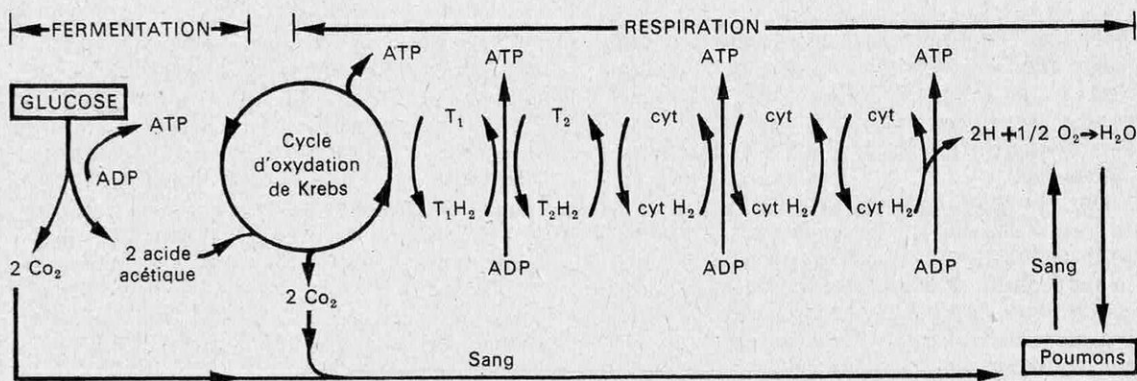
En particulier dans les structures cellulaires hétérotrophes, la production de gaz carbonique est le témoin de la fermentation ou de la respiration. Un sucre à 6 atomes de carbone, comme le glucose, donne deux sucres à trois atomes de carbone, chacun de ceux-ci donnant ensuite un composé à deux atomes de carbone avec libération d'un carbone sous forme de gaz carbonique (CO_2). Finalement, en présence d'oxygène (respiration) tout l'hydrogène se retrouve en eau (H_2O) et tout le carbone en gaz carbonique (CO_2). En l'absence d'oxygène (fermentation) il se produit moins de gaz carbonique car la dégradation des chaînons carbonés ne se poursuit pas jusqu'à la transformation du carbone en CO_2 . Ces réactions d'oxydoréduction sont couplées à des mécanismes qui transfèrent l'énergie chimique libérée au cours de l'oxydation sur un système



L'ATP, ou adénosine triphosphorique, est constituée par l'enchaînement d'adénine (à gauche), d'un sucre à 5 carbones (ribose) et de trois groupements phosphoriques. Son rôle dans l'organisme vient de la nature de la liaison des deux derniers acides phosphoriques avec le reste de la molécule. Alors que la liaison du premier

avec l'adénosine représente quelque 3 000 calories par molécule gramme, les deux autres liaisons sont de 8 000. Ce sont des liaisons riches en énergie représentées conventionnellement par un trait ondulé. Cette énergie est utilisée par les organismes vivants soit pour faire des synthèses chimiques (sucres, protéines, grai-

ses) soit pour le travail mécanique (contraction musculaire), électrique (poissons électriques), osmotique (transport à travers des membranes), etc. La synthèse de l'ATP est couplée aux chaînes d'oxydoréduction cellulaires. La réaction 1 correspond à la synthèse d'ATP, la réaction 2 à l'utilisation de son énergie chimique.



La production d'énergie est assurée à l'intérieur des cellules par la dégradation d'éléments nutritifs, en premier lieu de sucres et essentiellement de glucose. Les premières phases du métabolisme énergétique peuvent se dérouler sans oxygène et correspondent à la fermentation. Elles donnent, à partir d'un glucose à 6 carbones, 2 molécules d'acide acétique à 2

carbones et du gaz carbonique. En présence d'oxygène (respiration), l'hydrogène provenant des phases anaérobies et d'une suite de réactions où s'engage l'acide acétique (cycle de Krebs) est transféré à l'oxygène atmosphérique par l'intermédiaire d'une chaîne dite respiratoire où interviennent des transporteurs nucléotidiques (T₁, T₂), puis des por-

phyrines à fer dites cytochromes. L'énergie dégagée à certaines de ces étapes par les réactions chimiques sert à la synthèse de molécules d'ATP à partir d'ADP (voir ci-dessus). Chez les espèces évoluées, chez un mammifère par exemple, l'élimination du gaz carbonique et de l'eau et l'apport d'oxygène se font par l'intermédiaire du sang et des poumons.

synthétisant ce composé riche en énergie qu'est l'ATP. En effet, celui-ci constitue la forme de réserve énergétique la plus universellement utilisée par les organismes vivants.

Aux ères prébiologiques, les réactions de respiration, de fermentation et de synthèse d'ATP (phosphorylation oxydative), ne furent certainement pas des processus fondamentaux et pour plusieurs raisons.

En effet, d'une part, ces réactions auraient impliqué une organisation de la matière qui n'était pas encore atteinte. D'autre part, les premiers cycles photosynthétiques eurent surtout à synthétiser des éléments nutritifs tels les sucres. Aussi doit-on considérer l'apparition progressive de gaz carbonique comme le résultat de réactions certainement apparentées à la fermentation et à la respiration, mais en fait parasites des réactions d'oxydo-réduction catalysées par les porphyrines.

Quoi qu'il en soit, les cycles de synthèse qui se sont établis au cours de cette ère livrent déjà la plupart des molécules, sinon toutes, que nous retrouvons actuellement dans les organismes vivants. Cependant si l'on comprend sans difficulté la formation des molécules simples dans les milieux réactionnels homogènes constitués par les substances dissoutes dans l'eau, il n'en est pas de même pour les polymères biologiques dont nous avons souligné la spécificité de structure.

La synthèse orientée

La synthèse de polymères et même de molécules simples ayant une orientation spatiale définie (stéréospécificité) (1), comme c'est le cas pour toutes les substances biologiques, est encore difficile à expliquer par le fonctionnement de ces cycles synthétiques prébiologiques.

On sait que de simples supports inertes, comme du kaolin très finement divisé peuvent catalyser des synthèses stéréospécifiques, mais on tend plutôt à admettre dans la genèse de la matière vivante l'intervention de matrices biologiques proches des mélanines. Ces composés, qui résultent de la polymérisation de deux acides aminés, la tyrosine et la phénylalanine, auraient été synthétisés sur la Terre primitive sous l'action des ultraviolets suivant le même mécanisme qui préside à leur formation dans notre peau où ils jouent le rôle de pigments.

Ayant une structure tridimensionnelle, les mélanines sont très résistantes; s'étant édifiées au hasard, elles présentent une grande

variété de structure; elles sont de plus non-antigéniques. Leur surface poreuse se prête à une infinité de configurations et accepte la fixation de métaux et de groupements fonctionnels. Les mélanines ont donc pu jouer le rôle de matrices capables de catalyser la synthèse orientée de polymères dont certains se révélèrent posséder une structure favorable à la mise en route des premiers cycles réactionnels prébiologiques.

L'organisation précellulaire

Ainsi la concentration progressive des molécules biologiques simples et des macromolécules aboutit-elle à la mise en route de cycles métaboliques primitifs et à la construction de configurations précellulaires déjà douées de certaines des caractéristiques de la vie, mais qui ne sont encore que des systèmes ouverts sur le milieu environnant.

Mais ces cycles ne sont encore essentiellement que du type de la fermentation, puisqu'ils n'utilisent pas d'oxygène, qui n'est pas encore présent dans l'atmosphère à cette ère, et les réactions photochimiques catalysées par les pigments porphyriniques sont du type photo-réduction sans libération d'oxygène. Du point de vue de l'utilisation de l'énergie solaire, une étape capitale sera alors franchie lorsque apparaîtront des porphyrines particulières, apparentées aux chlorophylles, capables d'utiliser l'eau comme agent de réduction, c'est-à-dire en tant que donneur d'hydrogène, et donc de libérer de l'oxygène gazeux.

Il est possible, et même probable, qu'aux temps de la Terre primitive, l'ultraviolet solaire ait provoqué dans la haute atmosphère la dissociation complète de certaines molécules d'eau en leurs éléments, hydrogène et oxygène. L'hydrogène, très léger, s'est alors perdu dans l'espace, tandis que l'oxygène, sous l'action de ces mêmes ultraviolets, se transformait en ozone. On sait qu'actuellement c'est la présence de cette couche d'ozone qui, en arrêtant les rayonnements de courte longueur d'onde, permet sur la Terre la vie telle que nous la connaissons. Sans doute déjà au temps de la Terre primitive, cette barrière a-t-elle joué un rôle appréciable dans l'arrêt, en un temps opportun, de l'ultraviolet.

Mais il est certain que la source majeure de l'oxygène atmosphérique a été et demeure la photosynthèse. Actuellement, 1 cm² de la surface terrestre produit annuellement 0,1 g d'oxygène, soit 0,14 litre. L'intensité du phénomène est telle que l'oxygène atmosphérique est renouvelé en totalité en un peu plus de 2 000 ans.

(1) Du grec *stereos*, espace.

Ainsi, ce n'est pas sous l'action de forces géologiques, mais bien biologiques qu'apparaissent les premiers systèmes « aérobie », c'est-à-dire utilisant l'oxygène atmosphérique. La respiration devient un processus vital essentiel. En même temps que commence la véritable organisation cellulaire au niveau de cellules primitives, à l'image des premières algues unicellulaires bleu-vertes, les cycles métaboliques se complètent pour que les nouveaux systèmes autotrophes clos puissent fonctionner, « vivre », par eux-mêmes en n'empruntant au milieu antérieur que les éléments minéraux simples, le gaz carbonique et l'énergie des radiations visibles du soleil.

Cette ère correspond très exactement au passage d'une longue période de trois milliards d'années d'évolution du type lamarckien, avec acquisition continue et accidentelle de caractères nouveaux et conservés, à la période qui a débuté il y a quelque deux milliards d'années, période d'évolution cette fois selon un mode darwinien, au sein de la société fermée des gènes et des enzymes cellulaires.

Les formes de transition entre les macromolécules prébiologiques et les structures pré-cellulaires et cellulaires peuvent légitimement se concevoir à l'image des virus, organisations primitives qui manifestent déjà la faculté de reproduction.

Ils nous montrent qu'un système simple associant des protéines et des acides nucléiques en des complexes nucléoprotéiques est capable d'édifier une réplique exacte de lui-même, comme par moulage, en assemblant des éléments précurseurs trouvés dans l'environnement, acides aminés, sucres tels que le ribose et le désoxyribose, phosphates. On voit qu'en dernière analyse, la reproduction à l'échelle macromoléculaire était une propriété potentiellement existante dans la matière de la nébuleuse primitive dont la Terre actuelle est dérivée.

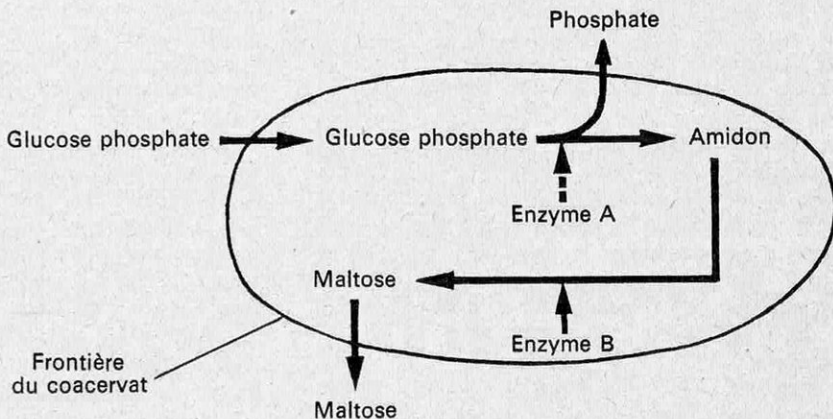
Cette faculté de duplication à partir d'éléments préformés entraîne le concept de nutrition : acides aminés, sucres et phosphates sont les substances nutritionnelles du système. Elle entraîne aussi le concept de compétition, car l'accélération des synthèses de macromolécules complexes pose le problème d'approvisionnement en éléments de base, et corrélativement celui d'évolution, ici de type lamarckien, comme indiqué plus haut. En effet, si ces nucléoprotéines sont normalement très stables, de faibles changements — ou mutations — peuvent survenir, soit désavantageux, soit bénéfiques, se traduisant alors par une position privilégiée dans la compétition, c'est-à-dire une plus grande facilité de reproduction. Les systèmes ayant moins de succès sont condamnés et finissent par disparaître, tandis que les propriétés plus avantageuses pour la reproduction sont héritées par un plus grand nombre de molécules de la population de nucléoprotéines.

Les premières cellules

Nutrition, reproduction, évolution compétitive par mutation, il ne manque plus que l'organisation en système clos, par formation d'une membrane autour du système biosynthétique, pour franchir le stade des protocellules.

Protéines et acides nucléiques sont des substances visqueuses, des « colloïdes » comme on disait autrefois. Accumulées en quantités suffisantes, elles formèrent naturellement des agrégats, ou plus exactement ce que l'on nomme des « coacervats », systèmes composés de couches superposées de solutions colloïdales de concentrations différentes, analogues dans une certaine mesure à ce que représente le protoplasme cellulaire. On peut légitimement imaginer, au centre, les acides nucléiques évoquant le noyau cellulaire, entourés de protéines,

Une réaction biologique dans un « coacervat » : le glucose-phosphate pénètre à travers la frontière et l'enzyme A synthétise l'amidon tandis que le phosphate sort de la gouttelette ; si un enzyme B détruisant l'amidon est présent, on obtient du maltose (chaînon de deux glucoses) qui passe dans le milieu.



représentant le cytoplasme. Des agrégats comparables se retrouvent d'ailleurs à notre époque avec les virus.

Bien que se reproduisant dans certaines conditions et susceptibles de mutations, les virus actuels ne sont cependant pas considérés par les biologistes comme des organismes vivants car ils sont dépourvus de systèmes métaboliques propres. Ce sont des parasites stricts qui ne peuvent vivre — se multiplier — qu'à l'intérieur d'un organisme, lui, authentiquement vivant : cellule végétale ou animale, en utilisant à leur profit ses systèmes métaboliques. Ils ne comportent d'ailleurs qu'un seul type d'acide nucléique, DNA ou RNA, ce qui n'empêche nullement que les premiers proto-organismes autonomes aient pu se reproduire grâce au RNA seul, par exemple, le système DNA-RNA apparaissant par la suite. La question reste débattue : Les virus actuels descendent-ils de protovirus, organisations pré-cellulaires dont certaines auraient évolué vers de véritables cellules, ou ne sont-ils que les descendants dégénérés d'organisations proto-cellulaires beaucoup plus avancées ? Une troisième hypothèse est qu'ils auraient été, dès l'origine, des parasites de l'environnement biosynthétique, y puisant les composants qui leur manquent comme ils exploitent aujourd'hui ceux des cellules vivantes qu'ils colonisent.

L'organisation de la matière vivante, avec ses intrications topographiques et la complexité extrême de ses cycles métaboliques, représente l'aboutissement d'une longue évolution dont les travaux de laboratoire ont permis d'étudier avec précision au moins quelques-unes des modalités. Ainsi, si l'on fait « in vitro » la synthèse de polynucléotides à partir de nucléotides et des enzymes nécessaires, en présence d'un polymère d'acides aminés comme un polypeptide, il se forme dans le milieu réactionnel des gouttelettes par suite de l'agré-gation des molécules des différents polymères : ce sont des coacervats et, bien que leur structure soit liquide, leur frontière avec le milieu extérieur est très nette. Si on introduit des enzymes dans ces coacervats et si on ajoute un élément nutritif comme le glucose-phosphate dans le milieu extérieur aux coacervats, on peut reproduire dans les coacervats un cycle métabolique complet, par exemple synthèse d'un polymère du glucose, l'amidon, à partir du glucose-phosphate, suivie de la dégradation de ce polymère en maltose, sucre à deux glucoses, qui passe dans le milieu extérieur.

Ainsi se trouve réalisé artificiellement un système ouvert évoquant, tant au point de vue de

sa structure que de son fonctionnement, la matière vivante elle-même.

Mais il faut penser que les cellules sont des systèmes clos, limités par une membrane ne laissant pénétrer que des éléments nutritifs de poids moléculaire réduit. De telles membranes sont réalisables au laboratoire par condensation d'acides aminés dans des conditions thermiques particulières et en présence de catalyseurs comme les polyphosphates. La formation de la membrane protocellulaire a eu pour résultat l'inclusion d'éléments nutritifs, et des cycles métaboliques ont pu commencer à fonctionner en système clos avec des catalyseurs relativement simples analogues aux coenzymes vitaminiques et nucléotidiques qu'on connaît actuellement. Il est en effet remarquable de constater le faible nombre de catalyseurs coenzymatiques conservés par cette évolution et utilisés par les systèmes vivants actuels. Cette sélection doit remonter aux époques pré-biologiques.

Avec l'épuisement progressif des matériaux nutritifs accumulés au cours des ères précédentes vont se poser des problèmes nouveaux d'alimentation, peut-être résolus en partie ou temporairement au détriment de cellules mortes, soit même par absorption directe de cellules vivantes. Il est cependant hors de doute que le développement de l'autotrophie, par chimiosynthèse ou par photosynthèse, a seul permis en définitive le maintien des structures vivantes et la poursuite de leur évolution en fournissant de nouveaux matériaux nutritifs à partir d'éléments minéraux présents dans le milieu extérieur.

Le développement de tels mécanismes, allant de pair avec la complexité progressive des voies métaboliques, supposait en fait la présence de nouveaux enzymes. Aux catalyseurs primitifs se sont ajoutés alors des protéines nouvellement synthétisées au bénéfice desquelles s'opérait une sélection.

L'importance croissante de la photosynthèse, notre « servitude verte », a des conséquences considérables. Avec l'élévation constante de la teneur de l'atmosphère en oxygène vont s'instaurer des cycles respiratoires d'un rendement accru en phosphorylations oxydatives. Des formes de vie hétérotrophes et non plus seulement autotrophes pourront se développer. La masse de matière vivante va augmenter rapidement tandis que les systèmes vivants se diversifient à l'infini. Certains disparaissent, d'autres, mieux adaptés, survivent et connaissent un essor prodigieux. L'Homme et la pensée sont à l'horizon de l'évolution ; ce n'est plus qu'une question de temps.

Professeur Prudent PADIEU

cellules tissus organes

LA CELLULE

Si on enlève chirurgicalement de petits morceaux de peau saine d'un brûlé et qu'on les greffe à la place où la peau a disparu, ces morceaux reprennent vie et s'étendent pour couvrir la plaie: bien qu'on les ait séparés du corps, ils sont restés vivants.

On peut ainsi enlever et greffer, ou bien maintenir « en culture » dans un milieu convenable, des morceaux, même de taille très réduite, de tous les organes. La vie n'est donc pas seulement l'apanage du corps tout entier, ou même de chacun de ses organes, mais de fragments minuscules. *Les éléments les plus petits doués de toutes les caractéristiques de la vie* (reproduction, échanges chimiques avec l'extérieur non vivant, etc.) *sont les cellules.*

En général, elles n'ont guère plus d'une dizaine de microns (1) dans leur plus grande dimension et il faut les observer au microscope. Elles comportent toutes deux régions: la plus interne est le *noyau*, plus ou moins arrondi; il est toujours entouré d'une zone plus grande et de forme plus variable: le *cytoplasme*.

Sur des cellules de taille exceptionnellement grande, comme des œufs de grenouille, des amibes, certaines algues, le noyau peut être séparé sans trop de difficultés du cytoplasme grâce à un micromanipulateur (2). Ni l'un, ni l'autre ne peuvent survivre séparément. Le noyau isolé et mis en contact avec le milieu extérieur subit instantanément des dommages

irréversibles. Le cytoplasme peut persister plus longtemps, parfois des semaines, mais il ne peut plus croître ni se réparer. Une amibe énucléée ne peut plus se nourrir et ses mouvements sont lents et désordonnés. Mais si on lui fournit un autre noyau, en prenant garde que celui-ci passe de l'amibe donneuse à la réceptrice sans toucher le milieu extérieur, toutes ses fonctions se rétablissent en quelques minutes.

La cellule complète correspond donc bien à la définition que nous avons donnée de plus petit fragment de matière entièrement vivante.

On sait depuis plus d'un siècle que tous les êtres vivants sont constitués exclusivement de cellules et de substances produites par les cellules.

Pour les isoler, on ne peut employer la dissection seule car, chez les animaux supérieurs, elles sont trop petites et trop fragiles. Une méthode couramment employée est la suivante: on découpe un organe et on place les morceaux dans une solution de trypsine (ferment digestif extrait du pancréas). Celle-ci ne pénètre pas les cellules, mais les sépare les unes des autres en dissolvant les substances qui servent de ciment et les lient. On obtient ainsi une suspension de cellules isolées, bien vivantes, que l'on peut réinjecter à l'animal ou, au contraire, « cultiver » dans un récipient stérile en présence d'un milieu nutritif convenable. On peut même produire une culture de cellules vivantes qui croissent et se multiplient à partir d'une seule d'entre elles.

La vie des cellules et celle de l'individu sont liées, mais pas de manière absolue. Tous les jours, des milliards de cellules de notre corps meurent, sont détruites ou éliminées. Elles sont remplacées en nombre égal par d'autres. Après la mort de l'organisme, marquée par l'arrêt du cœur et de la respiration, certaines cellules

(1) Un micron = $1\ \mu$ = un millième de millimètre.

(2) Le micromanipulateur est un appareil qui, s'inspirant du principe des pantographes, transmet les mouvements de la main, en réduisant leur amplitude, à des micro-instruments.

nerveuses ne survivent que quelques minutes car elles sont très sensibles au manque d'oxygène, mais celles de nombreux autres organes continuent à vivre de leurs réserves accumulées; poils et ongles croissent; on peut encore prélever des tissus et les cultiver (1). Cependant après quelques heures, toutes les cellules d'un cadavre finissent par mourir parce qu'elles ne sont plus nourries et que leurs déchets ne sont plus évacués par la circulation sanguine.

Pour comprendre non seulement la structure, mais aussi la physiologie (le fonctionnement) des êtres vivants, nous devons étudier le détail de la *construction* des cellules. En effet, supposons que nous connaissions et puissions isoler la totalité des substances chimiques qui s'y trouvent (et nous en sommes encore loin); si nous les dissolvions toutes à la concentration convenable dans une très petite goutte d'eau, nous n'aurions pas produit une nouvelle cellule, même si quelques-unes des réactions caractéristiques de la vie pouvaient y être observées. En fait, la cellule n'est pas du tout équivalente à une solution homogène des substances qui la constituent. Sa composition chimique est hétérogène et variable d'un point à l'autre. Elle est formée d'un ensemble de structures bien déterminées dont les fonctions sont différentes.

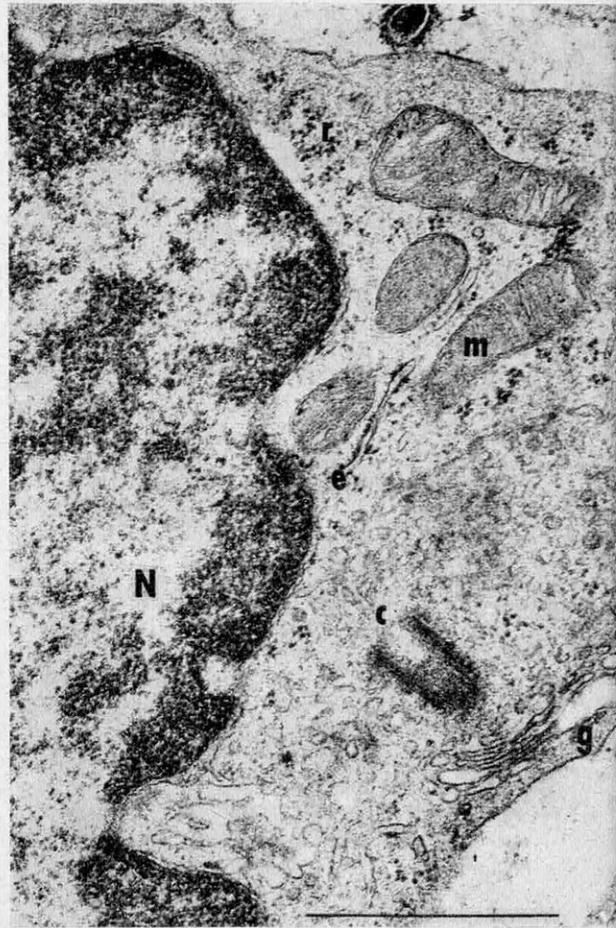
Pour la comprendre, nous devons donc connaître à la fois son architecture interne, la composition et le rôle de ses différentes parties.

Les différentes parties des cellules

C'est à Delft, en Hollande, vers la fin du XVII^e siècle, qu'Antoine van Leeuwenhoek, le premier, vit et dessina des cellules. A son époque, le microscope composé, dont le principe était connu, était encore trop imparfait pour être utilisable. Il fabriqua de simples loupes, formées de très petites billes de verre, qui lui permirent des grossissements de 600 fois. Avec elles il observa les objets les plus divers pendant 40 ans et les décrivit avec précision. Il est le premier homme à avoir vu ce que nous appelons aujourd'hui des globules rouges, des bactéries, des spermatozoïdes, des fibres musculaires, etc., mais sans se douter de l'importance de ses découvertes.

Son contemporain, le physicien anglais Robert Hooke, passionné lui aussi par l'infiniment petit, utilisa pour la première fois le terme de *cellule* pour décrire les cavités juxtaposées dans une tranche de liège. Ce qu'il voyait n'était pas des cellules au sens moderne du mot, mais les parois de cellulose qui les séparent.

(1) On pourrait ainsi — en principe — faire survivre indéfiniment des cellules à l'individu dont elles sont issues. Mais comme il est impossible de reconstituer un individu à partir de telles cultures, l'intérêt pratique de ce procédé — assez onéreux — est limité.



Les cellules isolées peuvent être vues directement au microscope ordinaire, mais elles sont beaucoup trop épaisses pour être observées au microscope électronique.

Aussi les débite-t-on avec un appareil appelé *microtome* en plusieurs centaines de tranches minces de 0,03 à 0,09 micron d'épaisseur. Ces « coupes » donnent une image de la cellule comme certains dessins industriels donnent l'image de la coupe d'une machine en passant par un plan déterminé. Pour reconstituer la structure de la cellule entière, il faut accumuler un grand nombre de ces coupes. Ici une cellule de thymus. On y repère : N, une portion du noyau ; m, des mitochondries ; c, un centriole coupé ici très obliquement ; g, des sacs golgiens ; e, une fente de l'ergastoplasme bordée de ribosomes ; r, des ribosomes isolés. Le trait horizontal en bas de la photographie représente un micron.

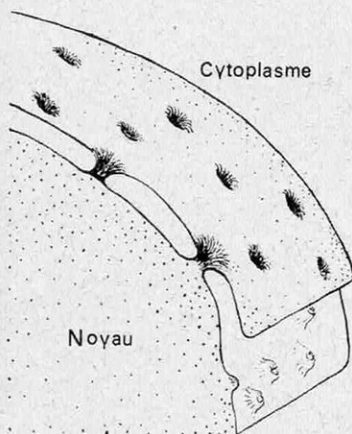
Ce n'est environ que 150 années plus tard (1839) que l'universalité des cellules, considérées cette fois comme unités vivantes, fut prouvée par le biologiste allemand Théodore Schwann. Au XIX^e siècle, et pendant la première moitié du XX^e, on les décrit minutieusement, telles qu'on peut les observer avec le microscope optique. Mais cela n'a pas suffi pour qu'on s'en fasse une idée entièrement cohérente. Dès la fin de la dernière guerre, et surtout depuis une quinzaine d'années, les efforts des chercheurs ont conjugué des méthodes nouvelles très différentes pour atteindre ce but.

Le microscope électronique permet de voir infiniment plus de détails de structure que le microscope optique, car il donne des grossissements deux cents fois plus élevés. Avec lui, on aperçoit déjà certaines des molécules les plus grosses dont le biochimiste étudie les propriétés.

D'autre part, si on broie, dans des conditions bien déterminées, un ensemble de cellules, on libère (sans les altérer) certains des éléments (les « organites ») qui les composent. Or, la taille et la densité de ceux-ci diffèrent légèrement. On peut donc les séparer par catégories en centrifugeant plus ou moins énergiquement les broyats. L'analyse biochimique est ainsi facilitée.

Quand on combine les résultats de ces diverses méthodes, on peut comparer la cellule à une micro-usine autonome.

Nous avons dit que chacune contient un noyau et un cytoplasme qui l'entoure complè-



La membrane nucléaire est toujours formée de deux couches de protéines séparées par une fente. En de nombreux endroits, les deux couches se rejoignent et un pore s'ouvre du noyau vers le cytoplasme. On compte environ 40 à 80 de ces pores par micron carré ; ils permettent les échanges entre les deux régions de la cellule (simplifié d'après Haguénau et Bernhard).

tement. Le noyau constitue à la fois les archives et les bureaux de direction de l'usine. Il représente les archives car il contient les gènes héréditaires de la cellule. Ces gènes sont porteurs de tous les renseignements relatifs à tout ce que les cellules de cet individu pourraient avoir à fabriquer. Ils sont constitués par des acides désoxyribonucléiques (DNA), molécules-codes portant les informations nécessaires dont une partie seulement est utilisée dans chaque cellule. Ces acides désoxyribonucléiques se trouvent sous la forme de *chromatine* (ainsi appelée parce qu'elle est très colorable), soit rassemblée en masses denses, soit dispersée dans tout le noyau. Des « messages codés », sous forme de filament d'acide ribonucléique (RNA) « messenger », sont fabriqués au contact du DNA — surtout dans la chromatine dispersée — et transférés au cytoplasme par les pores de la membrane nucléaire. Le *nucéole*, portion très dense et très spécialisée du noyau, fabrique, entre autres, les ribosomes, petits granules d'environ 150 angströms (1) de diamètre, qui sont aussi cédés au cytoplasme.

Le *cytoplasme* est le siège de toutes les autres activités de la micro-usine : fabrications, stockage, production d'énergie, etc.

Les ribosomes venant du noyau sont, soit isolés et inactifs, soit groupés en amas d'une demi-douzaine ou plus, reliés par un filament d'acide ribonucléique « messenger ». Ils fonctionnent alors comme lieu de synthèse des protéines, grosses molécules exerçant la plupart des activités (sous forme de ferments ou enzymes) et constituant la plupart des structures cellulaires. Les ribosomes n'ont rien de spécifique ; ce sont des machines fonctionnant suivant le programme imposé par les « messagers ». On a pu faire fabriquer des protéines de bactéries à des ribosomes isolés de foie de rat en leur ajoutant les « messagers » et autres ingrédients convenables.

Les ribosomes sont souvent alignés à l'extérieur d'un système de fentes limitées par des membranes, le *réticulum endoplasmique* (ou *ergastoplasme*) qui s'étend plus ou moins dans le cytoplasme. Ils semblent, dans ce cas, déverser les protéines fabriquées dans ces fentes, par lesquelles elles sont acheminées à d'autres endroits du cytoplasme. Dans les cellules glandulaires du pancréas, par exemple, on peut suivre le trajet de ces protéines en rendant radioactifs certains de leurs atomes et en suivant le déplacement de cette radioactivité.

On les voit alors se diriger par les fentes du réticulum endoplasmique vers des régions particulières appelées *dictyosomes de Golgi*. Ce sont des groupes de sacs aplatis empilés les uns sur

(1) L'angström = 1 Å = 0,0001 micron = 1×10^{-7} millimètre. Les atomes ont des dimensions de l'ordre de l'angström.

les autres. D'autres expériences montrent que des substances que la cellule introduit (parfois par erreur) dans son cytoplasme, et qui doivent être éliminées, sont concentrées dans les régions de Golgi. Si on place une culture vivante dans une solution d'azur B (un colorant vital, c'est-à-dire pénétrant dans les cellules sans les tuer), on voit que la coloration bleue, d'abord faible et dispersée dans le cytoplasme, se rassemble dans la région golgienne. Celle-ci est donc une sorte de rein au niveau cellulaire, où les produits à expédier sont concentrés. Ils y sont souvent entourés d'une membrane qui les sépare du reste du cytoplasme et, de là, s'acheminent vers la surface d'où ils sortent de la cellule.

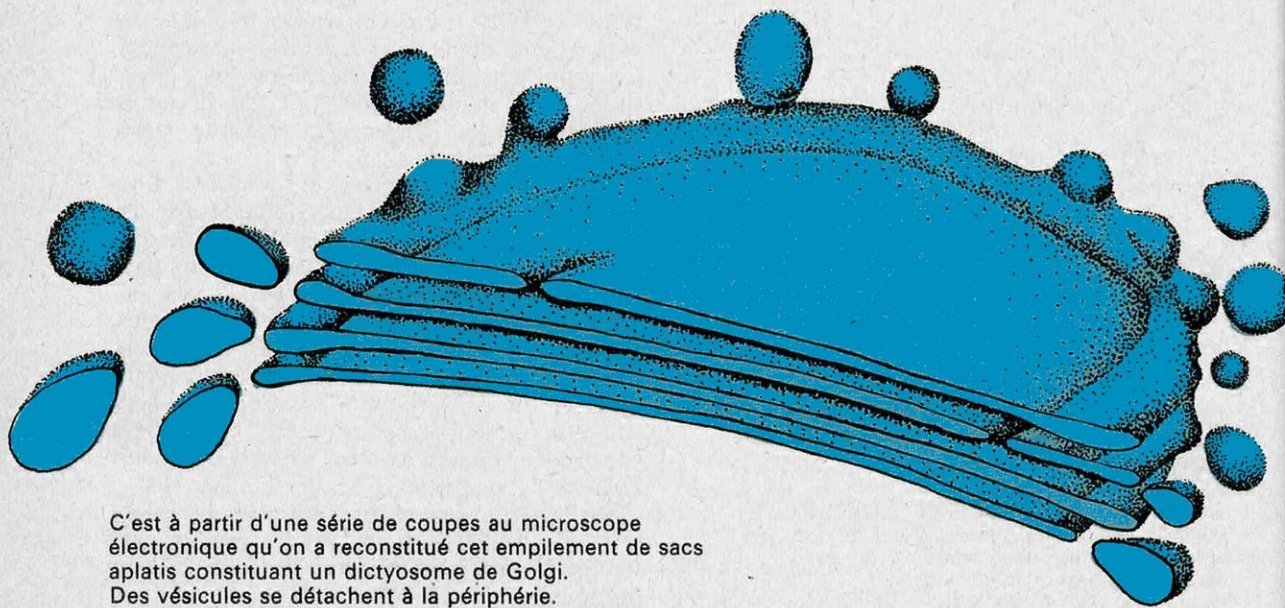
C'est par cette *membrane cellulaire* qu'ont lieu tous les échanges avec l'extérieur. Même au microscope électronique, elle n'a pas de structure très particulière : elle apparaît sous forme d'une double ligne, qui est le signe de deux rangées de protéines séparées par une couche de lipides (graisses). Mais, sous cet aspect simple, le fonctionnement de la membrane est très complexe. Certaines substances la traversent très facilement, d'autres plus lentement, d'autres encore sont impitoyablement rejetées. Elle n'agit pas seulement comme un filtre ou un tamis, et ce ne sont pas toujours les molécules les plus petites qui passent le plus facilement. Par exemple, l'ion sodium, très répandu dans la nature (1), diffuse à travers

(1) L'eau de mer est salée surtout grâce au chlorure de sodium qu'elle contient; notre sang également.

la membrane, mais est constamment rejeté par la *pompe à sodium*, car sa concentration dans le cytoplasme doit rester beaucoup plus basse qu'à l'extérieur. Cette «pompe» — en fait, un mécanisme chimique — est l'analogue, pour le sodium, de la pompe mécanique placée dans un batardeau qui a des fuites et rejette l'eau qui suinte du dehors.

Toutes les activités du cytoplasme : synthèses, concentrations ou rejets de substances, nécessitent de grosses dépenses d'énergie. Celle-ci est fournie par de petits organes particuliers, les *mitochondries*, qui sont entourées d'une double membrane et comportent encore d'autres membranes doubles, les *crêtes mitochondriales*. Les mitochondries contiennent un très grand nombre d'enzymes dont beaucoup seraient alignés sur les crêtes. Elles sont le siège de réactions chimiques complexes. Pour fonctionner, elles ont besoin, entre autres, de glucose et d'oxygène, qui viennent de l'extérieur de la cellule. Le bilan de leur activité utilise l'oxygène, détruit le glucose, produit du CO_2 (gaz carbonique) et de l'eau, mais libère une quantité considérable d'énergie. Celle-ci est réutilisée pour synthétiser des composés phosphorés particuliers (ATP ou adénosine triphosphate, etc.), qui diffusent dans le cytoplasme où, en s'hydrolysant, ils restituent l'énergie emmagasinée.

Les mitochondries ont dans la cellule un rôle analogue à celui d'une centrale électrique qui brûle du charbon (importé) et transforme l'énergie obtenue en courant électrique plus



C'est à partir d'une série de coupes au microscope électronique qu'on a reconstitué cet empilement de sacs aplatis constituant un dictyosome de Golgi. Des vésicules se détachent à la périphérie. Dans une coupe on voit des images qui ressemblent à la tranche de section. Le diamètre de l'ensemble est de l'ordre du micron. (D'après Buvat.)

utilisable pour les activités les plus diverses.

Un petit organite cellulaire est toujours présent : le *centre cellulaire*, formé de la réunion de deux *centrioles*, tout juste visibles au microscope optique comme deux petits points (0,15 à 0,3 micron). Ils ont une disposition d'une remarquable régularité géométrique. Ce sont deux cylindres ouverts par leurs bases et limités latéralement par neuf groupes parallèles de trois bâtonnets. Leur importance vient surtout des structures qui en dérivent et sont toujours des éléments contractiles. Dans de nombreuses cellules, des cils ou flagelles, filaments ondulants, sortant du cytoplasme, sont issus de ces centrioles ou de leurs dérivés. Les cils et flagelles sont aussi caractérisés par une symétrie radiaire à 9 éléments périphériques. Dans la cellule en division, c'est aux centrioles que s'attachent les fibres du fuseau dont il va être question ci-dessous.

Multiplication cellulaire

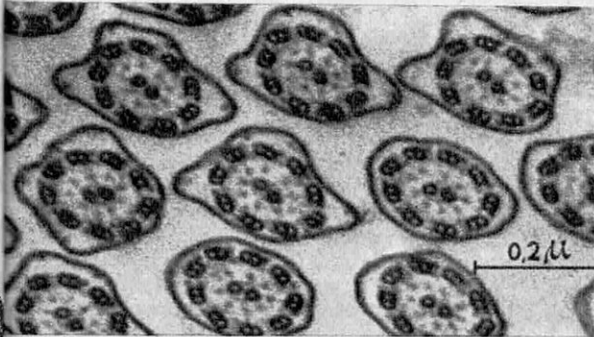
Les cellules présentent une des propriétés les plus fondamentales des êtres vivants, la capacité de croître et de se multiplier.

Dans les meilleures conditions de nutrition, la faculté de croissance de la matière vivante est phénoménale. En culture, on peut amener des cellules à doubler leur nombre environ toutes les 24 heures. Si on renouvelle le milieu nutritif et qu'on élimine, à intervalles réguliers, une partie de la population devenue trop dense, cette multiplication peut se poursuivre indé-

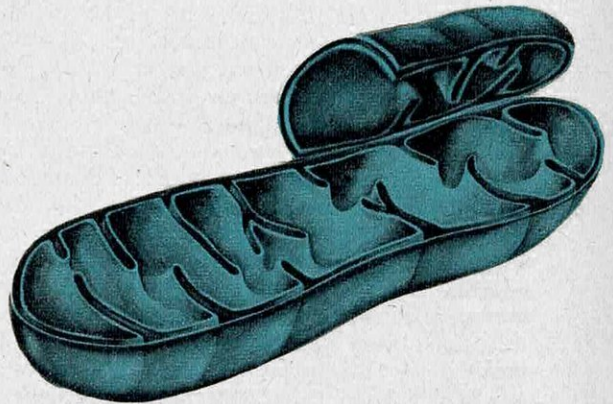


(Laboratoire Sandoz)

L'étude des structures fines au microscope électronique peut être facilitée par l'ombrage métallique qui consiste à projeter obliquement de l'or pulvérisé, par exemple, sur les structures cellulaires. Cette technique donne un saisissant relief, ainsi que le montre ce document où l'extrémité de la queue d'un spermatozoïde révèle ses 11 filaments (9 périphériques et 2 axiaux) enfermés normalement dans une gaine caudale qui demeure ici partiellement apparente (grossissement 40 000 fois environ).



Les cils présents sur certaines surfaces cellulaires n'ont rien de commun avec ceux de nos paupières. Ils ont quelques microns de long et un peu plus de quelques dixièmes de micron de diamètre. Ils ondulent synchroniquement à grande vitesse et produisent à leur surface des vagues comme celles qu'on voit dans un champ de blé par grand vent. Dans notre trachée, dans le manteau d'une huître ou à la surface d'une paramécie, ils ont la même structure vue ici en coupe transversale : neuf tubes doubles entourent deux tubes centraux. C'est un bel exemple de l'unité de plan des constituants élémentaires. (Photo de Gibbons et Grimstone.)



Les mitochondries sont les plus grands et les plus répandus des organites du cytoplasme de la cellule animale. Elles ont jusqu'à 10 microns et plus de long. C'est aussi à partir d'une série de coupes qu'on peut reconstituer leur structure dans l'espace. Les substances qu'elles utilisent diffusent à travers la double membrane externe et sont modifiées par les enzymes situés notamment sur les cloisons transversales (crêtes mitochondriales).

finiment au même rythme. En fait, si on conservait tous les descendants d'une culture, on obtiendrait en moins d'un an une masse aussi grosse que le Soleil. Mais la quantité d'aliments qu'on aurait dû fournir aurait évidemment été aussi considérable.

Une cellule unique, l'œuf fécondé ou zygote, produit par la fusion d'un ovule et d'un spermatozoïde, est à l'origine de toutes les cellules de notre corps. L'homme adulte pèse 60 à 80 milliards de fois plus que l'œuf fécondé dont il est issu, et contient environ un million de milliards de cellules (10^{15}).

L'étude de la croissance et de la multiplication cellulaire est très importante, non seulement d'un point de vue général, mais aussi parce que des phénomènes pathologiques intéressant le plus la médecine humaine, les cancers, sont en fait dus à une multiplication désordonnée de cellules.

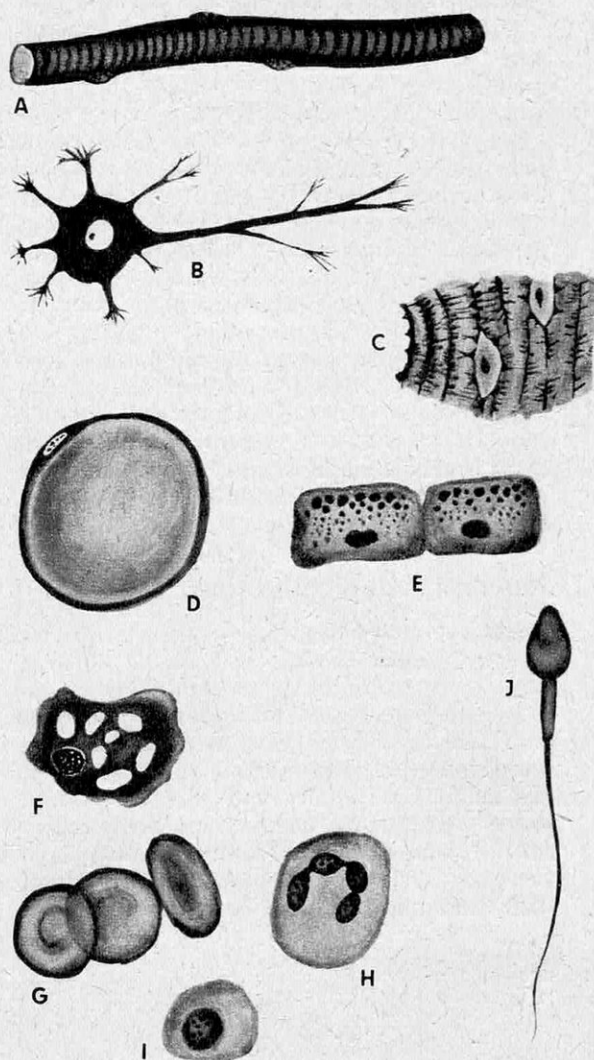
Toute croissance est le résultat de deux groupes de phénomènes complémentaires qui se sont répétés un nombre incalculable de fois. La cellule double très exactement ses acides désoxyribonucléiques (DNA) en copiant rigoureusement chaque détail de leurs molécules. Elle synthétise aussi, mais avec moins de rigueur quantitative, ses protéines et ses autres constituants. Ces processus n'ont pas tous lieu en même temps et se déroulent sans que l'aspect morphologique de la cellule reflète l'intense activité dont elle est le siège.

Un certain temps après la synthèse des DNA, la cellule présente le phénomène — beaucoup plus spectaculaire et étudié depuis longtemps — de la *division cellulaire* ou *mitose*. Celle-ci peut être aisément suivie sur le vivant au microscope à contraste de phase (1).

Au début de ce processus, la chromatine nucléaire se condense en granulations qui s'alignent en longs filaments fins et enchevêtrés; ce sont les *chromosomes*. Ensuite, la membrane nucléaire et les nucléoles disparaissent. Les chromosomes s'enroulent sur eux-mêmes, ce qui les raccourcit et les épaissit. Ils s'attachent aux fibres du fuseau reliées aux centres. On a alors une *figure équatoriale* qui s'immobilise pour quelques instants: les centres constituent deux pôles aux extrémités de la cellule, les fibres du fuseau sont assimilées à des méridiens et l'ensemble des chromosomes constitue une couronne équatoriale.

A ce stade, en traitant la cellule par un procédé qui les écarte les uns des autres sans les léser, on peut facilement compter les chromosomes et les identifier. On sait que ce nombre

(1) Ce type de microscope optique accentue, par un artifice, les différences très faibles d'indices de réfraction entre les parties de l'objet observé, les rendant perceptibles à l'œil. C'est le cas des divers organites cellulaires que l'on peut ainsi voir admirablement sur le vivant.



Le plan de base de toutes les cellules est le même: un noyau entouré de cytoplasme et, dans celui-ci, des organites caractéristiques. Ce plan permet une très grande variété de taille et de forme. En se limitant à l'espèce humaine, on a représenté ici, sensiblement au même grandissement: A, portion de fibre musculaire plurinucléée; B, cellule nerveuse avec ses prolongements; C, cellules osseuses (ostéocytes) dans leurs logettes; D, cellule adipeuse contenant une énorme goutte grasseuse qui repousse le noyau à la périphérie; E, deux cellules pigmentées de la rétine; F, macrophage bordé d'une membrane ondulante et contenant des vacuoles; G, globules rouges sans noyau; H, leucocyte polynucléaire du sang; I, lymphocyte; J, spermatozoïde.

est caractéristique de chaque espèce et est constant dans toutes les images de divisions. L'homme a 46 chromosomes. Leur forme est maintenant très bien connue et étudiée. Un chromosome en moins ou en trop, ou même une légère anomalie de taille de l'un d'eux, entraîne des maladies fort graves. Une déviation plus importante vis-à-vis de la normale empêche même toute viabilité.

Chaque chromosome se clive longitudinalement en deux moitiés identiques qui sont attirées chacune vers un des pôles par les fibres du fuseau qui se contractent. Pendant la montée des chromosomes, les deux groupes se correspondent en miroir et on peut mesurer qu'ils contiennent chacun exactement la moitié — tant quantitativement que qualitativement — du matériel chromosomique. En quelques minutes, les chromosomes sont rassemblés en deux amas autour des pôles aux deux extrémités de la cellule. Celle-ci s'allonge. Sa partie centrale se pince dans le plan occupé tout à l'heure par la plaque équatoriale et deux cytoplasmes deviennent bien distincts. Les chromosomes se brouillent, une nouvelle membrane nucléaire réapparaît autour d'eux, de nouveaux nucléoles naissent et l'on obtient deux cellules séparées.

Depuis longtemps, les aspects spectaculaires et l'universalité de la division cellulaire ont fasciné l'attention des chercheurs. L'apparition des chromosomes, le ballet qu'ils jouent et les relations que l'on a établies entre eux et les gènes porteurs de l'hérédité, étaient des raisons suffisantes de cet intérêt. La mitose a pour but de partager une cellule en deux en s'assurant que le DNA est distribué de façon rigoureusement égale entre les deux descendants.

Les synthèses de substances et la division qui répartit celles-ci en deux territoires séparés sont des phénomènes complémentaires mais non simultanés. Les premières doivent précéder la seconde. C'est sur elles qu'agissent la plupart des facteurs favorisant ou inhibant la croissance. On s'intéresse de plus en plus à ces stades préparatoires de la multiplication cellulaire.

LES TISSUS

Diversité des cellules

Nous avons pu décrire les caractères généraux des cellules et des organites qui les composent, sans référence à l'homme ou même aux mammifères. En effet, alors que ces éléments de base permettent à la nature de construire des organes à l'architecture et aux fonctions les plus variées, ils ont un plan fondamental sembla-

ble dans tout le règne animal. Les parties qui les composent sont remarquablement uniformes. Les mitochondries, la membrane nucléaire, les sacs golgiens, le réticulum endoplasmique ont des aspects semblables et contiennent les mêmes molécules dans les espèces les plus diverses d'animaux et de plantes. Plus remarquable encore est l'uniformité géométrique des centrioles, rigoureusement pareils chez tous les êtres vivants (1). Le mécanisme de la division cellulaire se retrouve chez les plantes comme chez les animaux.

En se servant de ces quelques structures et mécanismes fonctionnant parfaitement bien et en ne prenant que rarement la peine de modifier l'un d'entre eux, la nature a créé la foisonnante diversité des formes animales que nous connaissons.

Nous limitant à l'espèce humaine, la figure ci-contre donne déjà une idée de la diversité de taille et d'aspect que les cellules peuvent atteindre.

La forme extérieure des cellules dépend à la fois de leur composition interne et des conditions de milieu dans lesquelles elles se trouvent, ainsi que des possibilités qu'elles ont de s'y fixer. Cela a pu être mis en évidence en culture de tissus. Un fibroblaste est une cellule banale de tissu conjonctif. Placé en milieu liquide, sans contact avec un support solide, il sera quasi sphérique. Si on le laisse se déposer sur une surface homogène, il prendra la forme d'un triangle allongé, aplati sur le fond et se déplaçant lentement dans la direction de son côté le plus court (ce qui paraît fort peu « aérodynamique »). Mais, placé sur une lame de verre où l'on a tracé des stries parallèles, il s'orientera sur celles-ci en un fuseau épais et allongé. On imagine que, dans l'organisme, la variété des environnements est plus grande encore.

Chez l'individu adulte, toutes les cellules ayant une forme semblable et des fonctions identiques sont le plus souvent réunies en groupes plus ou moins considérables. Elles ont d'ailleurs aussi une parenté plus étroite qu'avec d'autres, de formes et de fonctions différentes. Ces cellules sont dites appartenir à un même tissu.

La notion de tissu fut introduite à la fin du XVIII^e siècle par l'anatomiste français Marie-François-Xavier Bichat. Ce n'est pas l'étude microscopique des cellules, ignorée comme telle de son temps, mais la dissection de plus en plus fine des organes qui l'y mena. Il constata que, lorsqu'on les dissocie, on peut y apercevoir un certain nombre de textures particulières imbriquées les unes dans les autres. Dans son esprit, ces tissus — il en distinguait

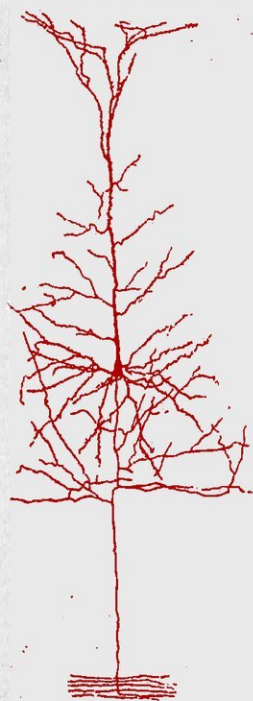
(1) Seules les plantes supérieures en sont dépourvues.

21 — montraient les mêmes propriétés et avaient les mêmes fonctions dans tous les organes où ils étaient présents. Cette idée reste très exacte. Bichat mourut trop jeune pour préciser ses conceptions.

Disons, entre parenthèses, que le mot « tissu », avec sa résonance textile, est aussi mal choisi que le mot « cellule » et l'allusion qu'il contient à la vie pénitenciaire ou monacale. Une cellule vivante n'est pas plus comparable à une petite chambre qu'un tissu vivant n'est tissé.

Grouperment des cellules en tissus

Les cellules d'un même tissu ont une tendance naturelle à s'associer et à former des groupes selon des schémas caractéristiques. L'expérience suivante le montre clairement. On cultive des cellules dissociées au sein d'un milieu liquide placé dans un récipient tournant sur lui-même à la vitesse d'un tour par seconde environ. Les cellules ont tendance à se rassembler dans l'axe de rotation de la même façon que les poussières de feuilles au centre d'une tasse de thé dans laquelle on tourne trop énergiquement une cuillère. Au début, les cellules se rassemblent en amas informes, mais après quelques jours elles se regroupent de façon caractéristique, le plan de leur association rappelant le tissu d'origine. Des cellules de foie se regroupent en lobules hépatiques; les cellules de rein reconstituent des tubes rénaux;



On a représenté ici la silhouette d'une cellule nerveuse sans aucun détail intérieur pour bien voir les prolongements très fins et fragiles. Le volume total occupé par ces prolongements est parfois plusieurs centaines de fois plus grand que celui du corps cellulaire lui-même. Celui-ci, qui contient le noyau et une zone de cytoplasme un peu plus large, est la région triangulaire au centre du dessin. (D'après Cajal.)

des cellules intestinales, un tissu digestif, etc. Le « style » particulier à chaque tissu est respecté.

L'expérience peut être compliquée en plaçant ensemble des cellules provenant de tissus différents. Des cellules de cartilage et de rein mélangées forment d'abord un amas chaotique, mais, rapidement, elles se séparent et se regroupent selon leur origine: les masses de cellules cartilagineuses sont alors entourées d'une couche extérieure de cellules rénales. Tout se passe comme si les cellules du même genre se reconnaissent entre elles pour former des agrégats typiques. Plus probablement, elles présentent des particularités chimiques de leur surface qui les amènent à adhérer l'une à l'autre d'une certaine façon.

Les principaux tissus

On reconnaît quatre grands groupes de tissus: épithéliaux, conjonctifs et dérivés, musculaires et nerveux.

Les *tissus épithéliaux* constituent les glandes, les parois des nombreuses cavités internes (péritonéale, pleurale, etc.) et des tubes qui parcourent l'organisme et sa limite externe (tube digestif, tubes excréteurs divers, épiderme). Les cellules épithéliales ont souvent des formes simples et ne sont séparées que par des fentes si étroites que le microscope ordinaire ne permet d'habitude pas de les apercevoir. Les vaisseaux sanguins ne pénètrent pas les tissus épithéliaux et leurs cellules ne peuvent se nourrir que par le liquide qui diffuse entre elles. Aussi, pour permettre cette diffusion, l'épaisseur de ces tissus ne peut dépasser quelques couches cellulaires.

Ils reposent toujours sur des *tissus conjonctifs*. Dans ceux-ci, les cellules ont des formes et des fonctions diverses et elles ne se touchent guère que par des prolongements irréguliers. Elles ont sécrété des fibres collagènes (1) et élastiques, disposées entre elles en faisceaux. Cela ménage des espaces irréguliers contenant du liquide diffusant à partir du sang. Les vaisseaux sanguins se trouvent toujours dans les tissus conjonctifs. Ceux-ci ne constituent pas un simple bourrage situé entre des tissus plus nobles. Leurs cellules jouent un rôle essentiel dans la protection de l'organisme. Les unes peuvent ingurgiter — le biologiste dit « phagocyter » — les bactéries qui auraient pu pénétrer. D'autres peuvent phagocyter aussi les déchets, les cellules vieillies ou endommagées, ou bien constituer un mur isolant les objets étrangers qu'elles ne parviennent pas à détruire. D'autres encore fabriquent des anticorps pour neutra-

(1) Qui donnent de la gélatine quand on les fait bouillir.

liser les protéines qui se seraient introduites de l'extérieur.

Le *cartilage* et l'*os* sont des tissus conjonctifs modifiés rendus rigides par des dépôts de substances solides.

Il y a plusieurs sortes de *tissus musculaires*. Le plus important, qui constitue les muscles volontaires attachés au squelette, est formé de longs cylindres contractiles parallèles, les fibres musculaires striées. Celles-ci ont une structure d'une incroyable régularité. Elles sont essentiellement des faisceaux de centaines de filaments de 0,5 micron de diamètre, les myofibrilles. Le microscope électronique a permis de pousser l'analyse plus loin encore. Chaque myofibrille est, à son tour, un faisceau de deux espèces de molécules allongées. Quand ces molécules glissent en sens inverse, parallèlement les unes aux autres, la fibre musculaire raccourcit.

Les éléments de base des *tissus nerveux* sont les *neurones*, cellules capables de transmettre un message, l'influx nerveux, d'un point à un autre. Chacune d'elles est formée d'un corps compact et de prolongements très minces. Ceux-ci sont parfois simples, parfois étonnamment ramifiés. Les uns restent dans les environs immédiats du corps du neurone, d'autres peuvent s'étendre à des distances énormes par rapport à la taille de celui-ci. Ils peuvent atteindre plus d'un mètre de long chez l'homme. Ces structures, d'une incroyable fragilité, se combinent en réseaux les plus variés et sont soutenus et isolés par des cellules annexes. Les nerfs sont des faisceaux de ces prolongements cellulaires très longs qui transmettent l'influx nerveux.

Différenciation cellulaire

Nous avons vu que chaque cellule d'un individu contient les mêmes acides désoxyribonucléiques, c'est-à-dire la totalité des gènes nécessaire à cet individu. Cela signifie qu'une cellule de l'épiderme contient les informations génétiques nécessaires à la fabrication de l'insuline par le pancréas. Les cellules de l'os gardent celles qui donnent à l'individu son goût pour la création musicale ou les mathématiques. Les cellules de la rétine ont, inscrit dans leurs gènes, le groupe sanguin de l'individu auquel elles appartiennent. Tout cela leur est inutile et reste inutilisé.

Il semble qu'une partie importante des acides désoxyribonucléiques du noyau (DNA), ce que nous avons appelé les archives de la cellule, est cachée et que des messages codés ne peuvent être copiés sur cette portion obli-térée.

Chaque cellule d'un organisme adulte ne peut plus utiliser que la partie du code contenant

les informations nécessaires à sa vie propre et à ses fonctions particulières dans l'organisme. L'établissement progressif de cette « cache » est en fait la *différenciation cellulaire* telle qu'on peut la comprendre à la lumière des développements récents de nos connaissances sur les fonctions du noyau cellulaire. On ignore cependant en quoi consiste cette « cache ».

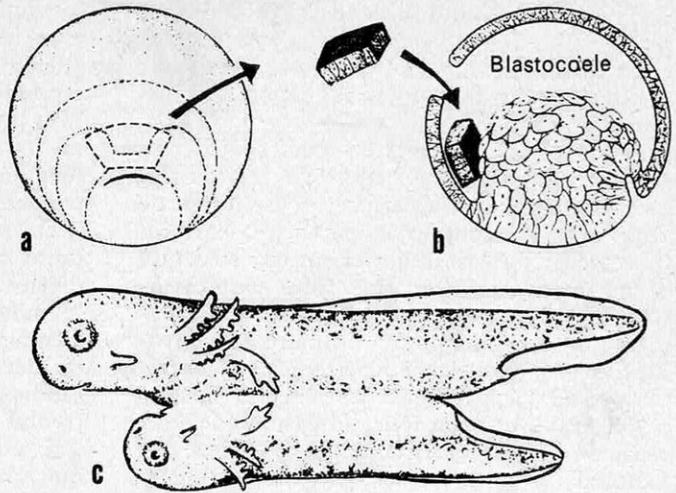
On peut se demander comment s'est introduite cette différenciation dans des voies si diverses. Comme chaque cellule conserve tout le matériel héréditaire original, si elles deviennent différentes les unes des autres au cours du développement, ce ne peut être que sous l'influence du milieu. Comment celle-ci s'introduit-elle ?

L'œuf humain est une grosse cellule sphérique qui a environ 130 microns de diamètre (0,13 mm). Son noyau central contient les 46 chromosomes de l'espèce. Il en a reçu 23 de la mère, par l'ovule, et 23 du père, par le spermatozoïde. Son cytoplasme est chargé d'enclaves accumulées par l'ovule et qui vont servir ses besoins nutritifs pendant la première semaine de la vie du nouvel embryon, avant qu'il ait pu se nicher dans la paroi utérine et y créer des organes lui permettant de se nourrir aux dépens du sang de la mère.

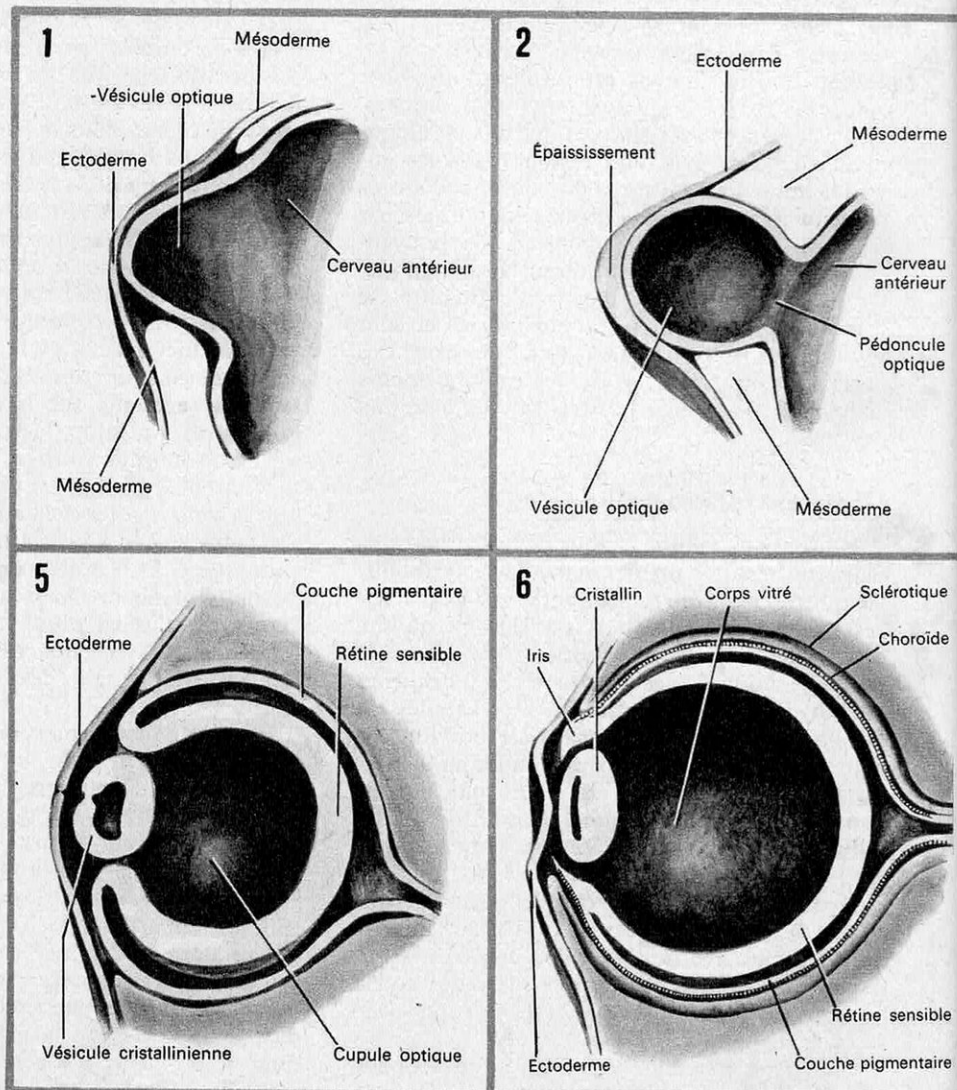
Or, ces enclaves nutritives n'ont pas la même densité que le reste du cytoplasme. Lors de la première division, la sphère est partagée en deux cellules parfaitement égales, selon un méridien. Une seconde division, selon l'équateur, donne 4 cellules. Les plans de clivage suivants sont de nouveau verticaux et nous avons 8 segments sur la sphère. Les cellules inférieures sont plus chargées de vitellus nutritif; elles sont plus lourdes, un peu plus grandes, se divisent avec un certain retard. Ces différences vont s'accroître au cours des divisions suivantes et peu à peu la taille, la composition chimique et l'« histoire » des différentes cellules (le nombre de divisions antérieures) vont diverger de plus en plus. Ces divergences vont influencer les noyaux comme on peut s'en rendre compte par les expériences suivantes.

Par une délicate micromanipulation on peut enlever le noyau d'un œuf de grenouille et le remplacer par un autre, prélevé sur un embryon déjà divisé en de nombreuses petites cellules. Cet œuf pourra se développer normalement. Mais si le noyau est pris dans un embryon plus avancé (appelé *gastrula*) où les cellules appartiennent déjà à des « feuillettes » (tissus dont la destinée est connue), il y aura rapidement un blocage du développement. Ce noyau, bien que parfaitement viable et actif dans les cellules de la même lignée que celle dont il provient, n'est plus capable de jouer son rôle directeur dans les cellules appelées à

Schéma de l'expérience de transfert de l'organisateur. Dans une région précise d'un embryon (a) de grenouille, au-dessus d'une encoche à sa surface (lèvre dorsale du blastopore), on prélève un fragment que l'on place dans la cavité (blastocoele) d'un autre embryon (b). Celui-ci possède déjà une région analogue au-dessus de l'encoche à droite. Le greffon va obliger les tissus qui l'environnent à se transformer de la même manière, d'où la formation d'un monstre double (c). (Modifié d'après Holtfreter et Hamburger.)



L'œil fournit un exemple remarquable de la formation d'un organe complexe à partir de feuillets (couches) simples de cellules d'origines diverses. Une vésicule (bulle) s'est formée à partir de la paroi du futur cerveau et vient au contact du futur épiderme (1 et 2) ; il n'y a encore aucun tissu intermédiaire : les os du crâne, notamment, n'apparaîtront que beaucoup plus tard. L'épiderme s'épaissit au contact et sous l'influence de la vésicule optique (3 et 4), puis l'un et l'autre se rétractent au centre de la zone de contact ; à l'autre pôle, l'isthme, joignant



une destinée très différente : il est déjà trop différencié.

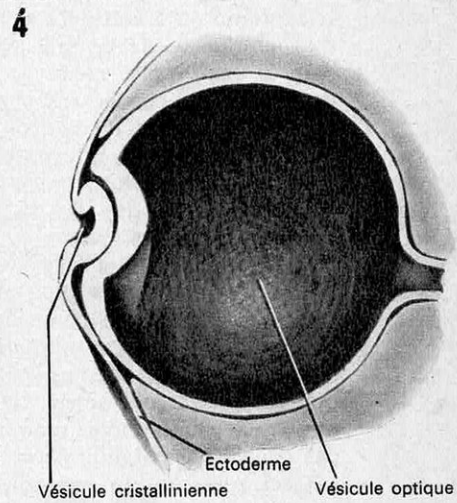
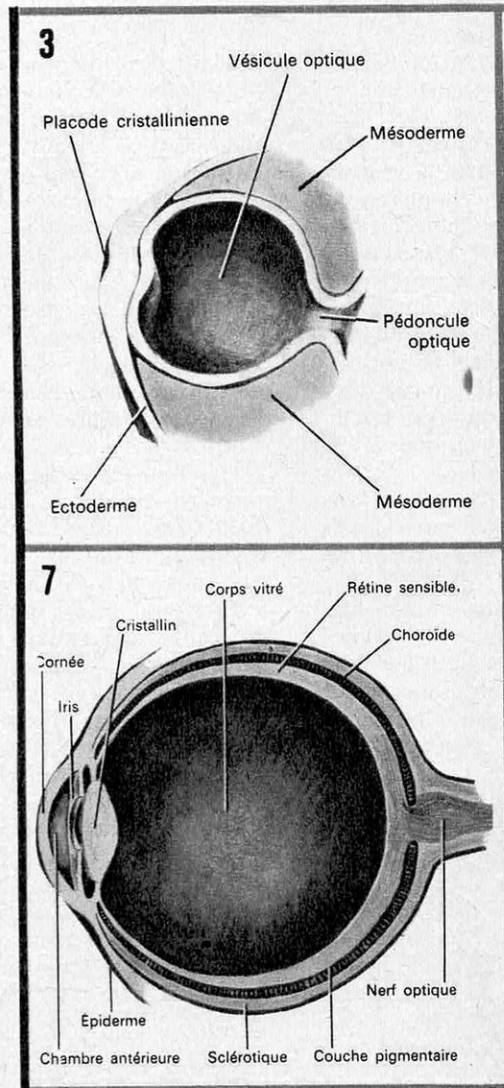
A partir de ce stade (gastrulation), les différences quantitatives entre les cellules sont devenues qualitatives. Certaines d'entre elles fabriquent et libèrent des substances qui vont agir sur d'autres pour les rendre plus différentes encore. Ces substances, appelées *organisatrices* et *inductrices*, ne peuvent pas facilement être étudiées chez les mammifères parce que le développement embryonnaire se fait dans l'utérus maternel, mais leur action a été analysée fort en détail chez les amphibiens et, plus récemment, chez les oiseaux et les poissons. Il n'est pas douteux que des mécanismes analogues existent aussi chez l'homme.

A la surface de la gastrula de grenouille, encore sphérique, se dessine nettement le futur

plan de l'animal. Les emplacements de l'axe antéro-postérieur, du ventre et du dos, sont déjà déterminés. Si on enlève une petite région bien précise (lèvre dorsale du blastopore) située là où se formera plus tard la queue de l'animal, et si on greffe ce groupe de cellules à un autre endroit d'un œuf, un nouvel embryon s'organisera à partir de ce point, si bien qu'il y aura deux embryons sur le même œuf. De cette zone diffusent des messages, des *substances organisatrices*, qui déterminent de proche en proche les mouvements et l'avenir des autres cellules.

C'est par des mécanismes analogues d'induction que se forment plus tard de nombreux tissus et organes. Y a-t-il, par exemple, un organe qui soit mieux construit que l'œil, où l'interaction de tissus aussi différents que la

la vésicule au cerveau, s'est rétréci ; sa paroi deviendra nerf optique. La paroi antérieure de la vésicule optique s'épaissit (5) et elle se déprime au point d'oblitérer la cavité primitive tout en créant une nouvelle cavité située en avant ; l'embouchure de celle-ci est fermée par une petite masse creuse provenant de la dépression de l'épiderme, c'est le futur cristallin ; devant lui, le feuillet externe s'est resoudé. Les deux parois de la vésicule optique se rapprochent de plus en plus (6 et 7) et ne laissent plus entre elles qu'une fente virtuelle : elles forment les deux



couches de la rétine ; la cavité du cristallin s'amenuise et disparaît. Devant lui, l'iris est formé par un mécanisme assez complexe et, plus en avant encore, le feuillet externe qui, ailleurs, donne l'épiderme, devient la cornée transparente.

cornée, l'iris, le cristallin et la rétine nerveuse soit réglée avec une précision aussi rigoureuse ? Ce résultat est en grande partie dû à une cascade d'inductions, c'est-à-dire d'ordres ou de messages chimiques libérés par certaines cellules et agissant sur d'autres.

A un moment donné du développement, deux diverticules (vésicules optiques) croissent à partir du cerveau. Ils donneront les nerfs optiques et les rétines. Le futur épiderme situé en face d'eux s'épaissit et donne une masse arrondie de cellules très particulières qui se sépare de lui et, vers la profondeur, deviendra le cristallin. Cette formation a bien lieu sous l'influence des vésicules optiques car, si on enlève celles-ci, le cristallin ne se forme pas. Si on greffe suffisamment tôt ces vésicules sous la peau du ventre, l'épiderme formera un cristallin à un endroit où, bien entendu, il ne s'en forme jamais normalement. Celui-ci aura une taille en rapport avec la vésicule optique qui l'a induit. Plus tard, au cours du développement, le cristallin ou à son défaut la vésicule optique (par une sorte de double assurance), induira dans la peau qui le recouvre la transformation de celle-ci en cornée transparente. Ceci peut se faire dans tous les endroits du corps.

Cependant, si on interpose entre la vésicule optique et la peau une feuille de cellophane qui ne laisse passer que de petites molécules, le message n'est pas transmis. Des filtres millipores à mailles plus larges qui permettent le passage de molécules plus grosses, mais non celui des cellules ou même de leurs prolongements les plus fins, n'inhibent pas le déroulement normal du phénomène. Il semble donc que les inducteurs soient des molécules chimiques de poids moléculaire élevé, mais il n'a pas encore été possible de les isoler.

Ceci n'est qu'un exemple, emprunté aux amphibiens, de ces inductions en cascade pouvant amener la formation des organes les plus complexes.

Il est très probable que des mécanismes analogues, s'ajoutant à la tendance des cellules d'un tissu donné à former des arrangements d'un style particulier, sont suffisants pour expliquer la formation des organes humains.

LES ORGANES

Il ne peut être question, dans le cadre de cet article, de décrire l'architecture très complexe des divers organes de l'homme. Mais on peut souligner un fait très général : la grande majorité d'entre eux sont le résultat de la juxtaposition d'unités plus petites, formées par une certaine combinaison de tissus fonctionnant comme l'organe principal.

Chaque rein est composé de plus d'un million de tubes étroits et longs : ces reins élémentaires, appelés *néphrons*, fabriquent chacun de l'urine. Le foie, dont le poids dépasse deux kilos chez l'homme, est formé d'innombrables lobules de un à deux millimètres cubes chacun, où s'effectuent toutes les fonctions hépatiques. Le poumon contient des milliers de lobules pulmonaires d'un ou deux centimètres de côté et qui sont des sortes de petits poumons élémentaires où l'oxygène passe de l'air au sang.

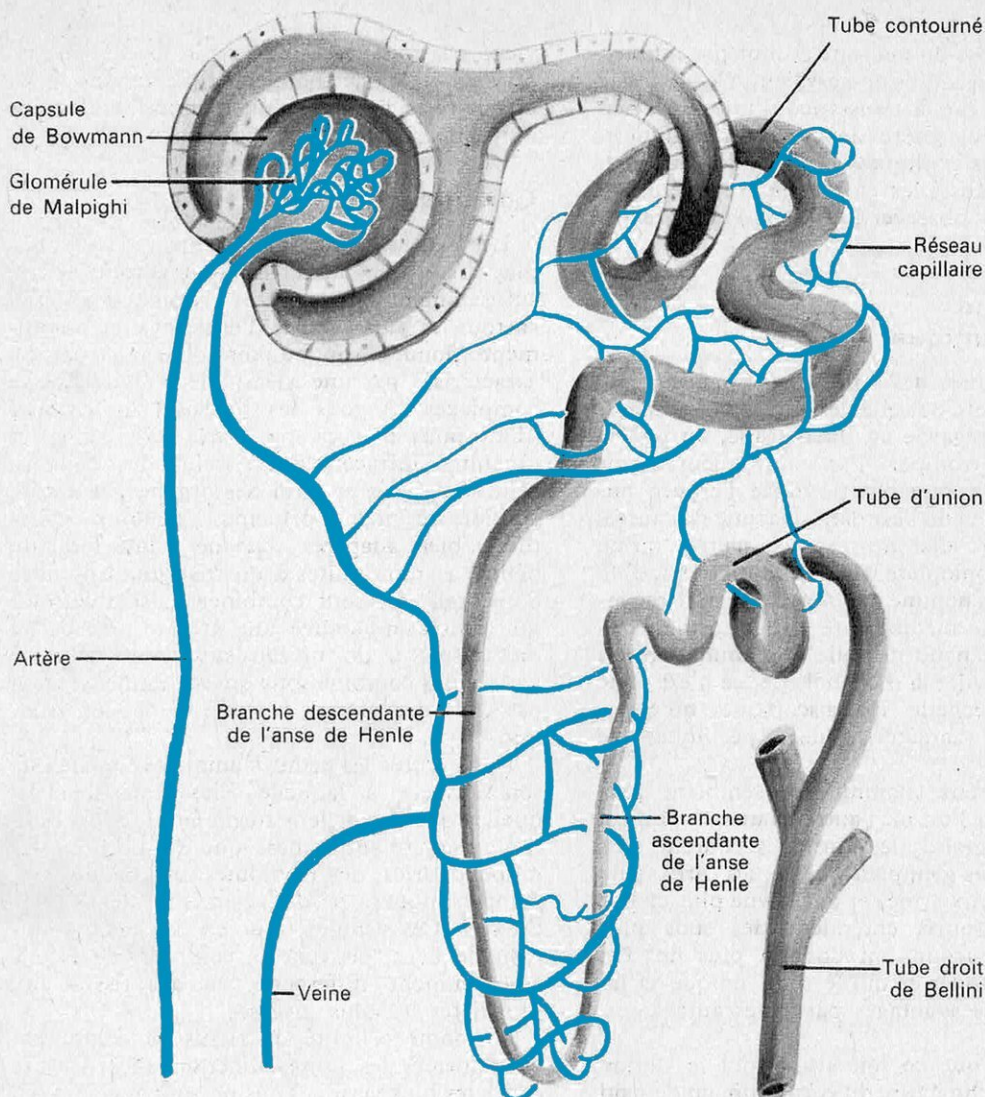
La différence entre les petits organes de la souris et leurs correspondants beaucoup plus gros chez l'homme, consiste surtout dans le nombre de ces unités élémentaires. Mais leur structure intime est très semblable. En cela, les organes vivants sont édifiés selon des principes fondamentalement différents des machines fabriquées par l'homme. En effet, on n'a jamais construit un moteur électrique plus puissant en juxtaposant un grand nombre de tout petits moteurs élémentaires et autonomes.

Dans nos organes, ce mode de construction fait qu'il n'y a souvent pas de synchronisme étroit entre les unités fonctionnelles (1), ce qui rend difficile de bien mettre leur physiologie en liaison avec leur structure. Par contre, cela entraîne une remarquable robustesse. En effet, si un pourcentage même important d'unités fonctionnelles est détruit, le reste suffira aux besoins car, chez un homme bien portant au repos, tous les organes fonctionnent à un rythme bien inférieur à leur capacité maximale. Nous n'utilisons pas, normalement, le quart de nos poumons, pas un tiers de notre foie. Beaucoup d'unités sont au repos pendant que d'autres travaillent.

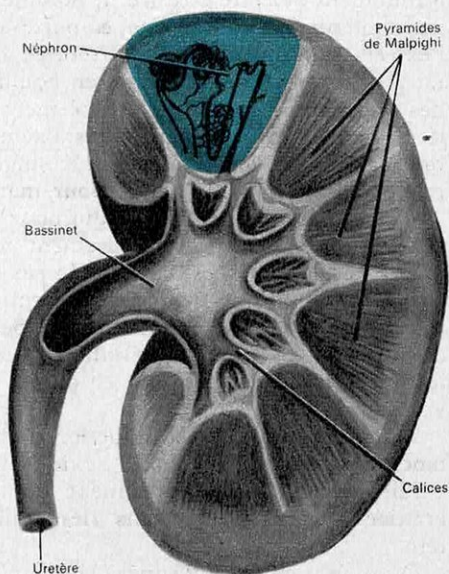
Ces remarques ne s'appliquent pas entièrement au cœur et au système de gros vaisseaux dont la disposition dépend de la taille de l'individu et où des lésions minimes peuvent avoir des conséquences catastrophiques.

Elles sont encore moins vraies pour le groupe d'organes constituant le système nerveux. Bien que nous ayons à peu près deux milliards de cellules nerveuses et que beaucoup d'entre elles soient probablement inutilisées, certaines fonctions essentielles sont dévolues à un très petit nombre d'entre elles. Si elles sont lésées — et elles sont plus fragiles que bien d'autres — la perte est totale et souvent irréversible car le système nerveux n'a aucun pouvoir de régénérer ses cellules. Si un nerf est abîmé, la perte de fonctions est aussi immédiate (paralysie, perte de sensibilité, etc.). Toutefois, les prolongements cellulaires que sont les *fibres* nerveuses peuvent régénérer très lentement à

(1) Sauf dans les muscles et le cœur où tout est agencé pour qu'il y en ait.



Le néphron, ou rein élémentaire, comporte un tube beaucoup plus long que ne l'indique ce dessin. A son origine (capsule de Bowmann), il renferme un liquide de composition identique à celle du plasma sanguin, mais débarrassé de ses protéines. Ce liquide est modifié progressivement à mesure qu'il avance dans le tube ; à la sortie du tube collecteur (tube droit de Bellini), où se jettent un grand nombre de néphrons, sa composition est celle de l'urine. Chaque rein renferme plus d'un million de néphrons, dont la disposition est indiquée dans le dessin de droite, où l'on voit le tube collecteur déboucher dans le bassinnet que draine l'uretère (les dimensions des néphrons ont été exagérément grossies). Les néphrons sont groupés en unités structurales du rein, les pyramides de Malpighi.



partir du corps du neurone et finir par réinnervier les organes qu'ils desservait. Ce processus est très lent car la croissance d'une fibre nerveuse ne peut guère dépasser un millimètre par jour. Cela explique à la fois la lenteur de la guérison et aussi les étonnantes récupérations que l'on peut observer dans la poliomyélite, par exemple.

Ce qui rend l'homme unique

L'architecture de la plupart de nos organes ne diffère guère de celle des autres mammifères et, si on la regarde au microscope, on pourra souvent s'y tromper. Par contre, leur forme extérieure est caractéristique de l'espèce humaine comme elle l'est dans chacune des autres espèces. Un anatomiste reconnaîtra qu'un tibia ou une omoplate viennent d'un bœuf, d'un singe ou d'un homme, comme il pourrait reconnaître un foie ou une rate à leur forme extérieure, qui dépend de celle de l'animal entier. Quand on étudie la morphologie, ce n'est donc qu'à cette échelle macroscopique qu'apparaissent les caractéristiques spécifiques de l'homme.

De nombreux mammifères semblent présenter sur lui l'un ou l'autre avantage. Il n'est pas le plus grand; les antilopes courent plus vite; les singes grimpent mieux; les carnassiers sont bien mieux armés et ont la vue plus claire; les chauves-souris entendent des sons plus aigus et beaucoup ont l'odorat plus fin. On peut se demander ce qui le rend unique et lui donne de tels avantages parmi les autres animaux?

Il semble que ce soit avant tout la station debout. L'architecture du corps humain dépend étroitement de cette posture. L'homme ne doit pas soutenir une lourde tête, en porte-à-faux, à l'extrémité d'une colonne vertébrale horizontale. Il la tient sans difficulté en équilibre sur des vertèbres empilées verticalement. Il se tient debout et se déplace sans l'aide de ses bras, alors que même les grands singes s'appuient sur le dos des mains pour marcher.

Cette libération des mains, qui, pour le reste, sont d'une structure heureusement fort primitive et adaptable, est considérée par certains auteurs comme une des causes essentielles de notre développement: la main libre peut tenir et conserver les objets, les étudier longuement, les modifier, les transformer en outils. Le cerveau aurait suivi.

Pour d'autres, c'est la réduction de l'importance des os de la mâchoire et de la face qui aurait permis le développement de la boîte crânienne vers l'avant sans déséquilibrer la tête.

Quoi qu'il en soit, la supériorité de l'homme

vient à la fois de ce qu'il a pu développer son cerveau et utiliser habilement ses mains. Pour tout le reste, il n'est qu'un mammifère de taille moyenne, assez peu remarquable.

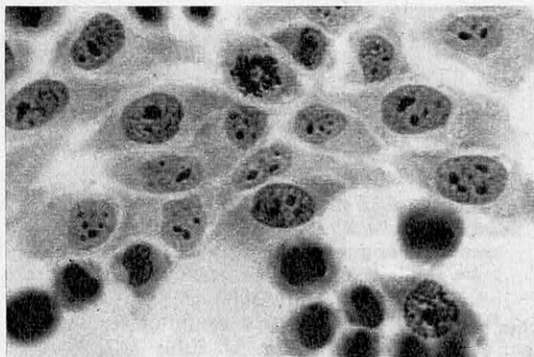
Conclusions

Les considérations précédentes et les exemples cités au hasard de la plume auront montré suffisamment que les êtres vivants en général, surtout les plus évolués d'entre eux et notamment l'homme, sont au point de vue structurel caractérisés par une hiérarchie d'organisations complexes. A tous les niveaux, moléculaire (dont nous n'avons pas parlé ici), celui des organites infracellulaires, celui des cellules, celui des tissus et celui des organes, la nature emploie le même principe. Quelques structures, bien adaptées chacune à une fonction définie et reproduites à un très grand nombre d'exemplaires, sont combinées ensemble pour que puisse apparaître une architecture et un mécanisme à un niveau supérieur. C'est la variété des combinaisons qui est immense, non pas celle des pierres de base de la construction.

Dans toutes les cellules animales, quelle que soit l'espèce à laquelle elles appartiennent, quelles que soient leur forme et leur fonction, il n'y a guère autre chose que des noyaux, des mitochondries, des ribosomes, des membranes cytoplasmiques et des éléments dérivés de ceux-ci. Ces cellules, tout en conservant leur plan de base, peuvent se combiner de façons étonnamment différentes en des tissus aux propriétés les plus diverses.

Un nombre limité de tissus se combinent pour former les unités fonctionnelles des organes les plus variés. Tous ne sont formés que de cellules et de combinaisons de cellules. Mais chacun des organes serait incapable de survivre seul. Leurs fonctions se complètent mutuellement. Ils sont groupés en une synthèse harmonieuse, leur taille et leur forme étant adaptées aux besoins de l'individu qu'ils composent.

Professeur Henri FIRKET



ENZYMES

Lorsqu'on considère les êtres vivants et les propriétés particulières qui les distinguent de la matière inerte, respiration, digestion, locomotion, etc., il apparaît immédiatement que ces propriétés sont le résultat d'une activité chimique intense et protéiforme, sans laquelle, précisément, la vie ne serait pas.

Ce sont ces réactions chimiques qui permettent aux végétaux d'utiliser l'énergie solaire et d'édifier à partir d'éléments aussi simples que l'eau, le gaz carbonique et l'azote, les molécules complexes qui constituent leurs tissus. Les animaux à leur tour peuvent briser ces molécules et avec leurs fragments en reconstruire d'autres qui leur seront propres, de sorte qu'un organisme vivant se présente avant tout comme un immense laboratoire où s'élabore incessamment de la matière et où s'échange de l'énergie. Les produits issus de ce laboratoire, c'est-à-dire d'un seul organisme vivant, sont d'une telle complexité et en si grand nombre que l'industrie chimique tout entière ne pourrait en fabriquer même une infime partie.

Qui plus est, ces opérations délicates doivent se produire au moment voulu, à une vitesse donnée, de façon à ne pas se contrarier l'une l'autre mais au contraire à se compléter mutuellement. Certaines libèrent de l'énergie, d'autres en consomment, et l'énergie produite par les premières est instantanément utilisée par les secondes, de sorte qu'il ne s'en perd pas, ou le moins possible.

Donc, si nous sommes capables de nous mouvoir, de digérer nos aliments, d'en utiliser les produits pour l'édification de nos tissus et l'élaboration de nos sécrétions, si plus simplement encore nous pouvons fixer l'oxygène de l'air, c'est-à-dire respirer, nous le devons essentiellement à un ensemble infiniment compliqué d'opérations chimiques successives et intriquées, qui elles-mêmes seraient tout à fait impossibles sans le concours de ces biochimistes compétents que sont les enzymes.

Bien qu'indispensables à la vie, dont ils sont en quelque sorte les agents exécutifs, les enzymes n'ont fait leur apparition scientifique qu'au début de notre siècle. La science qui s'occupe d'eux, l'Enzymologie, est donc une des plus récentes, ce qui est d'autant plus curieux que nous utilisons les enzymes, par ailleurs, de façon éminemment pratique, non pas depuis des siècles, mais sans doute des millénaires.

Historiquement parlant, les pères de l'enzymologie sont incontestablement ces hommes qui, les premiers, eurent l'idée d'utiliser la fermentation du jus de raisin pour en faire du vin, puis celle du grain pour faire de la bière. Ces premiers enzymologistes, comme Monsieur Jourdain de la prose, faisaient quotidiennement, et avec talent, de l'enzymologie sans le savoir. Grâce à eux, l'enzymologie est probablement la seule science qui ait connu des applications industrielles aussi vastes et aussi... profitables avant même que d'être reconnue comme telle.

Mais sans doute le problème n'était-il pas si simple puisque Pasteur lui-même, étudiant la fermentation alcoolique, dans le but précisément d'en améliorer le rendement, l'attribua à la présence d'un organisme vivant, la levure de bière, capable de vivre sans oxygène, et en l'absence duquel la transformation du sucre en alcool était, selon Pasteur, impossible. De cette découverte de Louis Pasteur naquirent la pasteurisation et différentes techniques de conservation des vins, cependant que l'enzymologie sur le point de paraître se trouvait ajournée de vingt ans.

Ce n'est en effet que vingt ans plus tard que Buchner réussit à extraire de la levure un liquide visqueux et soluble qui se montra aussi capable que la levure elle-même de transformer le sucre en alcool. Il montrait ainsi que la fermentation alcoolique pouvait avoir lieu *en l'absence de tout organisme vivant*, par l'action d'une ou d'un ensemble de substances chi-

miques qu'il nomma, faute de les connaître, enzymes (du grec : dans la levure).

Avec ce mot et cette découverte naissait en 1897 l'enzymologie moderne.

Les enzymes : ce qu'ils sont, ce qu'ils font

Les progrès dès lors furent rapides. Plus de 700 enzymes sont actuellement identifiés et inventoriés, une centaine environ a pu être obtenue à l'état cristallisé et pourtant, aujourd'hui encore, il est difficile de répondre simplement à cette question simple : qu'est-ce qu'un enzyme ?

Du point de vue chimique, les enzymes sont des protéines, c'est-à-dire des molécules complexes constituées par l'assemblage d'un certain nombre d'unités simples, les acides aminés. La structure, les propriétés de ces protéines, dépendent non seulement du nombre des acides aminés qui les constituent, de quelques dizaines à plusieurs centaines, mais aussi de l'arrangement de ces acides aminés au sein de la molécule et de leur configuration dans les trois dimensions de l'espace.

Il ne saurait donc être question de représenter les enzymes par une formule chimique si développée soit-elle, comme on le fait pour les corps organiques simples. Tout au plus peut-on décrire une telle protéine en énonçant, quand on les connaît, le nombre et la qualité des acides aminés qui la composent et, dans quelques cas encore peu nombreux, en figurant la répartition spatiale de ces acides aminés dans la molécule.

Mais ce que « sont » les enzymes exactement au point de vue chimique nous intéresse moins pour le moment que ce qu'ils « font ». Aussi est-ce surtout par leurs qualités les plus dynamiques, par leurs « fonctions », que l'on définit les enzymes et qu'on les distingue les uns des autres.

La fonction commune à tous les enzymes est la catalyse. Ce sont des *biocatalyseurs*. Peut-être n'est-il pas inutile de rappeler ici ce que c'est qu'un catalyseur, le préfixe « bio » précisant simplement qu'il s'agit de réactions biologiques.

Un catalyseur est, par définition, un agent qui affecte la vitesse d'une réaction chimique sans apparaître lui-même dans les produits de la réaction. En d'autres termes, un catalyseur n'est jamais transformé ni consommé par la réaction qu'il déclenche et se retrouve identique et en quantités égales à la fin de ladite réaction.

Les exemples de catalyse sont innombrables en chimie minérale et organique, le plus simple et le plus répandu des catalyseurs étant l'eau, tout simplement. Chacun sait que l'hydrogène et le chlore réagissent de façon explosive lors-

qu'on les expose à la lumière ; cependant aucune réaction ne se produit si l'hydrogène et le chlore ont été au préalable rigoureusement déshydratés. Des métaux finement divisés comme le platine, le nickel, le palladium sont d'autres exemples de catalyseurs couramment employés en chimie industrielle.

Une propriété fondamentale des catalyseurs est qu'ils ne provoquent jamais à proprement parler une réaction chimique. Ils ne font qu'accélérer la vitesse de cette réaction qui pourrait, théoriquement, se produire en dehors d'eux. Mais, en l'absence de catalyseurs, certaines réactions, et les réactions biologiques en tout premier lieu, seraient si lentes qu'elles ne pourraient pratiquement pas être décelées et seraient en fait négligeables, sinon tout à fait nulles. Elles pourraient, en effet, durer aussi longtemps qu'une vie entière et plus encore avant que les produits de la réaction soient décelables.

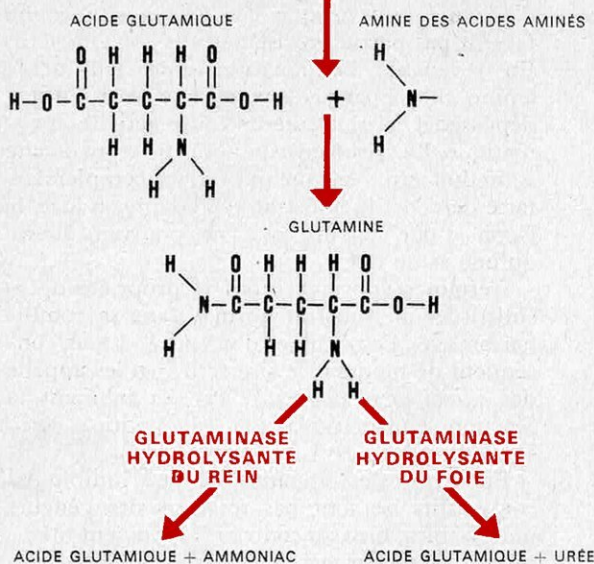
Au laboratoire, l'action d'un catalyseur peut être complétée et renforcée par l'apport extérieur d'autant d'énergie qu'il est nécessaire pour faire aboutir la réaction. Cette énergie peut être aisément fournie, par exemple, sous forme de chaleur. On accélère de très nombreuses réactions chimiques en chauffant les corps en présence. On peut aussi recourir à des acides ou des bases concentrées fortes. Il est bien évident que rien de tout cela n'est possible dans un organisme vivant dont la température physiologique est, chez l'homme par exemple, de 37° et le pH (c'est-à-dire le degré d'acidité du milieu) voisin de la neutralité.

C'est donc des enzymes et d'eux seuls que dépend en biochimie l'efficacité et même l'existence d'une réaction chimique. En voici un exemple parmi des milliers.

La glutamine est un dérivé d'un acide aminé, l'acide glutamique, par fixation en bout de la chaîne que forme sa molécule d'un groupement amine (NH_2). Elle constitue ainsi une forme de transport et de stockage de l'azote puisque le groupement amine peut se détacher et donner naissance à de l'ammoniac (NH_3).

Pour dissocier cette amine, il faut au laboratoire faire agir sur elle soit une solution de potasse à 40 %, soit un acide concentré fort, de l'acide sulfurique par exemple, et chauffer pendant une heure à 100°. Il est clair qu'aussi bien la potasse que l'acide sulfurique causeraient dans un organisme vivant des destructions irréparables et qu'une température de 100° ne pourrait être supportée. Un enzyme, la glutaminase, permet de dissocier instantanément la glutamine en acide glutamique et ammoniac à la température normale du corps, soit dans le rein où l'ammoniac se retrouve dans les urines, soit dans le foie où il apparaît sous forme d'urée.

GLUTAMINASE SYNTHÉTISANTE



La glutamine est une forme de stockage et de transport de l'azote dans l'organisme. Formée par un enzyme synthétisant, elle est hydrolysée par d'autres enzymes pour libérer de l'ammoniac dans les urines ou de l'urée dans le foie.

Enfin les enzymes, comme tous les catalyseurs, agissent à doses très faibles, quasi infinitésimales si on les compare à la quantité de substance transformée. Par exemple, une seule molécule de catalase est capable de décomposer en une minute 5 000 000 de molécules d'eau oxygénée.

Les enzymes, molécules spécifiques « reconnaissant » leur substrat

Nous avons jusqu'ici décrit surtout les propriétés des enzymes qui leur sont communes avec tous les catalyseurs : efficacité à doses infimes, non consommation de l'enzyme par la réaction qu'il active, etc. D'autres qualités leur sont propres, qui sont liées à leur spécificité plus ou moins grande vis-à-vis du substrat sur lequel ils opèrent.

Du fait que les enzymes sont des protéines, ils en partagent aussi les propriétés. Comme elles, ils sont dénaturés par la chaleur, les acides et les bases fortes et certaines radiations. Comme elles, ils sont solubles et par conséquent facilement extractibles des cellules qui les produisent, ce qui explique que certains d'entre eux aient pu être préparés et purifiés à l'état cristallisé. C'est d'ailleurs en les purifiant que l'on a pu découvrir une de leurs particularités essentielles.

La dialyse, qui utilise la propriété qu'ont certains corps de traverser plus rapidement que d'autres une membrane poreuse, de collodion par exemple, et à laquelle on recourt pour la purification des protéines, entraîne l'inactivation de certains enzymes. Or, si l'on ajoute à la

protéine restée dans le sac de dialyse les constituants qui ont diffusé à l'extérieur de la membrane de collodion, l'activité enzymatique est aussitôt rétablie.

Ceci indique que l'enzyme est formé de deux parties distinctes, l'*apoenzyme* qui désigne la grosse molécule protéique restée dans le sac de collodion et le *coenzyme* dialysable, fraction de faible poids moléculaire mais indispensable à l'activité enzymatique.

Les coenzymes sont beaucoup moins nombreux que les apoenzymes. D'abord parce que certains coenzymes sont communs à plusieurs apoenzymes ; par exemple, le coenzyme NAD (nicotinamide-adénine-dinucléotide) est commun à plusieurs déshydrogénases (enzymes qui ont pour fonction de détacher des atomes d'hydrogène à leur substrat). Certains métaux (le fer, le magnésium, le zinc) et la plupart des vitamines sont les coenzymes communs d'apoenzymes différents.

Au total, pour plus de 700 enzymes, il n'existe guère qu'une vingtaine seulement de coenzymes. En outre, certains enzymes n'ont pas de coenzyme connu, peut-être parce que celui-ci est si étroitement lié à la molécule d'apoenzyme qu'il n'en peut être séparé par les moyens usuels.

La spécificité des enzymes vis-à-vis de leurs substrats, c'est-à-dire de la ou des substances sur lesquelles ils agissent, est plus ou moins rigoureuse selon qu'un même enzyme se montre actif sur plusieurs substrats ou sur un seul exclusivement.

L'alcool-déshydrogénase, par exemple, qui transforme l'alcool en aldéhyde par arrache-

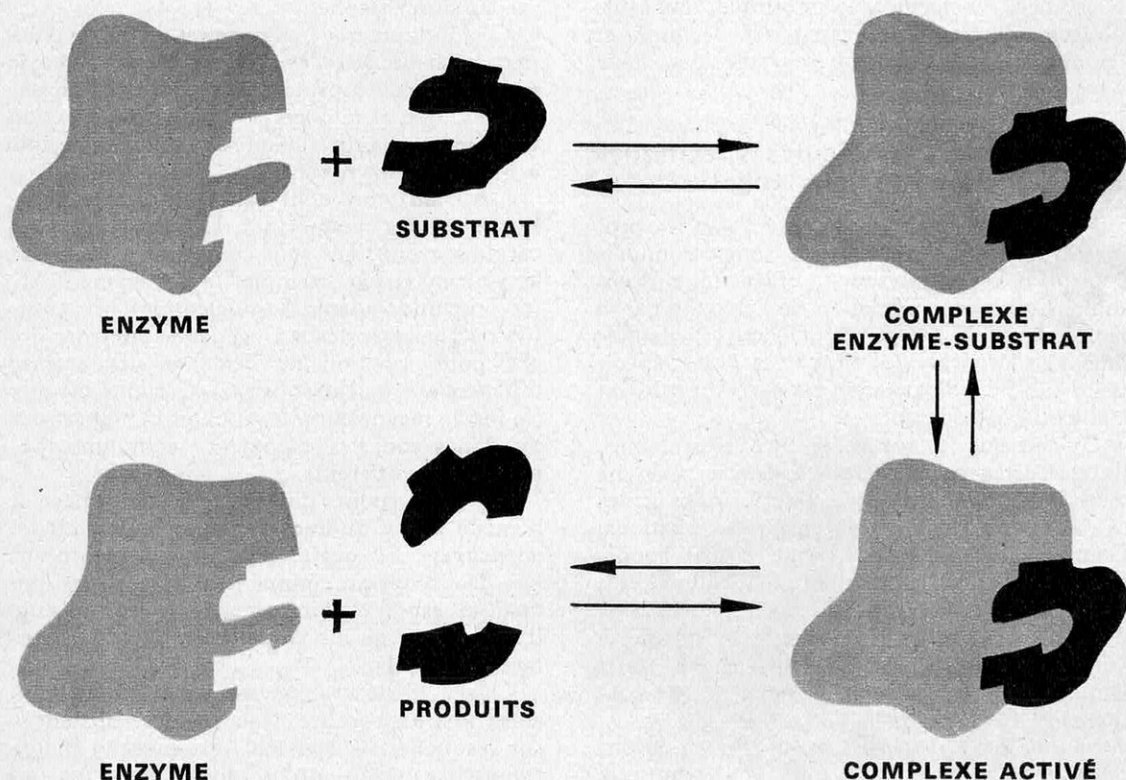
ment de deux atomes d'hydrogène, est efficace sur 19 alcools différents. Tel est du moins le cas de l'alcool-déshydrogénase élaborée par le cheval. Chez d'autres animaux, la spécificité de cet enzyme est beaucoup plus stricte et ne s'exerce que sur le seul alcool éthylique. Il existe donc non seulement une spécificité d'enzyme, mais encore une spécificité d'espèce pour un même enzyme dont le comportement est différent d'un animal à l'autre. D'autres enzymes, la plupart, sont rigoureusement spécifiques et par conséquent sans effet sur des substances autres que leur substrat particulier, même si ces substances sont chimiquement très proches de ce substrat.

On s'est demandé naturellement à quoi tenait cette spécificité remarquable qui implique chez chaque enzyme la faculté de « reconnaître » infailliblement le substrat qui lui est proposé. L'étude de la structure des protéines enzymatiques a montré qu'il existait dans chaque molécule un « site actif » qui seul intervenait dans la réaction. Aussi longtemps que ce centre actif est préservé, l'enzyme conserve intégralement toutes ses facultés. Il les perd instantanément dans le cas contraire. Ainsi on peut éliminer sans inconvé-

nient plusieurs dizaines d'acides aminés qui entrent dans la constitution d'une molécule d'enzyme pourvu que ces acides aminés ne fassent pas partie précisément de son site actif. En revanche, l'élimination d'un seul acide aminé choisi parmi ceux du site actif suffit à déposséder la molécule de toute activité enzymatique. La raison en est que la structure du site actif doit être, en quelque sorte, complémentaire de celle du substrat et s'adapter à lui à la façon d'une serrure que ne pourrait ouvrir qu'une seule clé.

Certaines substances ont la propriété de se substituer au substrat normal dans sa combinaison avec l'enzyme et d'occuper, et par conséquent de bloquer, le site actif. On les appelle des *inhibiteurs compétitifs* car ils inhibent la réaction enzymatique par compétition avec son substrat.

En dépit des apparences, ces inhibiteurs compétitifs ne sont pas toujours des gêneurs indésirables, bien au contraire. Il advient même qu'on les recherche avec avidité et beaucoup de malades leur doivent déjà le salut. Les sulfamides, par exemple, sont compétitifs avec l'acide para-amino-benzoïque sans lequel certains microbes ne peuvent pas proliférer. C'est



Principe du mécanisme d'action d'un enzyme: celui-ci s'adapte à un substrat spécifique, comme une clef à une serrure, pour former un complexe

dont l'activation livre les produits de la réaction; il redevient alors disponible. Les flèches indiquent qu'en général les opérations sont réversibles.

en bloquant l'enzyme bactérien chargé du métabolisme de l'acide para-amino-benzoïque que les sulfamides empêchent la multiplication des germes, et par conséquent mettent un terme à l'infection. De même, un grand nombre de médicaments actuellement employés dans le traitement du cancer sont des inhibiteurs compétitifs. On les appelle encore des anti-métabolites parce qu'ils s'opposent au métabolisme normal de la cellule en bloquant ici ou là une de ses fonctions essentielles. Ils empêchent ainsi la multiplication de ces cellules, ce qui est justement le but recherché lorsqu'il s'agit de cellules cancéreuses.

Inversement, les enzymes peuvent être « activées » par des activateurs qui eux favorisent les réactions soit directement, soit en s'opposant à des inhibiteurs naturels ou fortuits. Ils transforment ainsi un enzyme inactif; c'est le cas bien connu de l'ion calcium qui transforme la prothrombine en thrombine, laquelle déclenche la coagulation du sang.

Enfin, on s'est aperçu qu'un même enzyme ayant les mêmes propriétés vis-à-vis du même substrat pouvait être néanmoins différent d'un organe à l'autre par une sorte d'adaptation aux conditions propres à cet organe.

Ces différences peuvent porter sur des points relativement secondaires : activité optimale à des pH différents, activateurs différents, etc. Mais par des méthodes beaucoup plus précises, telles que l'électrophèse et l'immunologie, il a été possible de démontrer qu'il s'agissait bien en fait d'enzymes différents.

Si l'on extrait, par exemple, un enzyme aussi largement répandu que la phosphatase alcaline, respectivement du foie, de l'os, et de l'intestin, et qu'on injecte ces extraits à un lapin, celui-ci formera autant d'antienzymes différents qu'il aura reçu d'enzymes d'origines diverses. Cette réaction est donc exactement semblable à celle qui consiste à fabriquer des anticorps contre un antigène donné, l'antigène dans le cas particulier étant l'enzyme injecté.

Par ce moyen, on a pu démontrer qu'il existait dans le sérum humain non pas une, mais cinq variétés différentes de lactico-déshydrogénase (enzyme qui intervient dans la fermentation lactique et dont le coenzyme est d'ailleurs le NAD mentionné plus haut) provenant de la thyroïde, des poumons, du cœur, des reins et des muscles. L'isolement, puis l'étude de leurs molécules respectives ont permis de constater qu'elles étaient formées de chaînes différentes de polypeptides, c'est-à-dire que les acides aminés n'y étaient pas groupés de la même façon. Ces combinaisons sont, de plus, différentes chez le fœtus et chez l'adulte, chez le sujet normal et chez certains cancéreux. En dehors de l'intérêt purement scientifique de cette découverte, il est évident qu'elle

comporte aussi une grande utilité pratique. Lorsque la lactico-déshydrogénase augmente anormalement dans le sang, il peut être très important de savoir de quel organe elle provient.

Enzymes et énergie

Toute réaction chimique consomme ou libère de l'énergie. L'une des fonctions essentielles des enzymes est de permettre à l'organisme d'utiliser avec le meilleur rendement possible l'énergie qui lui est fournie sous forme d'aliments.

Prenons un cas précis. La combustion totale d'une molécule-gramme de glucose, c'est-à-dire sa transformation en gaz carbonique et eau, dégage dans une bombe calorimétrique 686 000 calories.

Pour que cette énergie soit utilisable, il faut évidemment qu'elle ne se dissipe pas instantanément en pure perte, de façon explosive et sans autre résultat qu'un dégagement de chaleur qui suffirait d'ailleurs à nous détruire. Il faut, au contraire que cette énergie puisse être immédiatement réemployée par une ou des réactions qui, elles, en consomment, ou encore qu'elle soit mise en réserve pour servir où et quand le besoin s'en fera sentir. Selon l'expression du grand biochimiste Szent-Gyorgyi, les dépenses d'énergie de l'organisme se règlent non en grosses coupures, mais en menue monnaie.

La dégradation d'une molécule de glucose va donc procéder non d'un seul coup, mais par étapes successives dont chacune sera l'œuvre d'un enzyme différent.

Il serait trop long, et au demeurant fastidieux, d'énumérer une à une ces étapes laborieuses de la glycolyse (dégradation du glucose), aussi n'en indiquerons-nous que le principe (voir aussi page 124).

Dans une première séquence d'événements cette molécule va être transformée en acide pyruvique, ce qui déjà requiert l'intervention de 10 enzymes différents. Elle n'aura libéré cependant que 36 000 calories, lesquelles auront été piégées sous forme de 2 molécules d'ATP (adénosine triphosphate).

L'ATP est un accumulateur d'énergie, car chacune de ses deux dernières liaisons phosphate recèle quelque 8 000 calories. Aussi, véritable dynamo cellulaire, est-il la source commune de l'énergie consommée par la contraction musculaire, le passage de l'influx nerveux et d'une façon générale par tout acte physiologique qui requiert de l'énergie, que celle-ci soit mécanique, thermique ou chimique.

Si nous suivons plus loin la destinée de cette molécule de glucose jusqu'à ce qu'elle se résolve en gaz carbonique et en eau, c'est-à-dire



Des mitochondries dans une coupe de leucocyte : présentes dans toutes les cellules vivantes, elles contiennent de nombreux enzymes, en particulier ceux du cycle respiratoire de Krebs. Elles constituent le siège fondamental des processus d'oxydation dans la cellule (grossissement 180 000 environ).

jusqu'à ce que soient définitivement extraites toutes les calories qu'elle renferme, ce n'est plus deux mais 38 molécules d'ATP qui auront été synthétisées, et ceci par l'industrie d'innombrables enzymes libérant par étapes successives de petites quantités d'énergie aussitôt engrangées et réemployées ailleurs. Ces enzymes agissent comme des transporteurs d'hydrogène, ou plutôt d'électrons, qu'ils repassent en chaîne d'un substrat à un autre selon un mécanisme dit d'oxydoréduction.

Cette histoire naturelle d'une molécule de glucose n'est, bien entendu, qu'un exemple parmi d'autres de réaction exothermique.

Inversement existent des réactions endo-

thermiques, des réactions qui absorbent de l'énergie. Parmi les plus importantes figure la biosynthèse des protéines qui sont la substance même de nos tissus (voir page 12).

Un gène, un enzyme

Les enzymes étant eux-mêmes des protéines, le problème de leur propre synthèse revêt un intérêt tout particulier. Nous avons déjà signalé le fait que l'équipement enzymatique n'était pas le même chez tous les animaux. Il est d'ailleurs facile d'imaginer qu'un herbivore n'aura pas besoin des mêmes enzymes qu'un carnivore et que la différence sera plus grande encore entre une bactérie et un homme. Il s'en suit que l'appareil enzymatique d'un animal donné sera en quelque sorte conditionné dès la naissance et une fois pour toutes.

Georges Beadle et Edward Tatum ont pu démontrer que l'existence d'un enzyme était liée à des gènes, c'est-à-dire à ces corpuscules chromosomiques qui sont le support de l'hérédité. En agissant sur les gènes, ils ont réussi à créer des organismes dépourvus de tel ou tel enzyme, ce qui leur a permis d'énoncer cette loi, désormais fondamentale en enzymologie comme en génétique : à chaque enzyme correspond un gène.

L'absence effective d'un enzyme peut être la cause directe d'une maladie quelquefois mortelle. En voici quelques exemples : certains enfants ont un foie énorme par suite d'une accumulation excessive de glycogène. Ce glycogène ne peut, comme chez l'individu normal, être transformé en glucose du fait de l'absence dans le foie d'un ou de plusieurs enzymes (comme la glucose-6-phosphatase, par exemple), précisément chargés de cette transformation. Cette maladie, la polycorie glycogénique, est mortelle et due exclusivement à l'absence congénitale de ces enzymes.

L'oligophrénie phénylpyruvique, qui est une forme de cfétinisme, est imputable, elle aussi, à l'absence d'un enzyme qui transforme un acide aminé, la phénylalanine, en un autre acide aminé, la tyrosine. Il en résulte une accumulation anormale de phénylalanine dont l'aboutissement est l'insuffisance cérébrale. Si le diagnostic est porté en temps utile, il est possible de remédier partiellement à cette condition par un régime alimentaire strictement dépourvu de phénylalanine.

Dans d'autres cas, l'absence congénitale d'un enzyme n'est pas, par elle-même, préjudiciable, mais le devient dans des circonstances bien déterminées. Certaines personnes sont congénitalement déficientes en un enzyme contenu dans les globules rouges du sang, la glucose-6-phosphate déshydrogénase, et ne s'en portent pas plus mal. Cependant si, pour des raisons

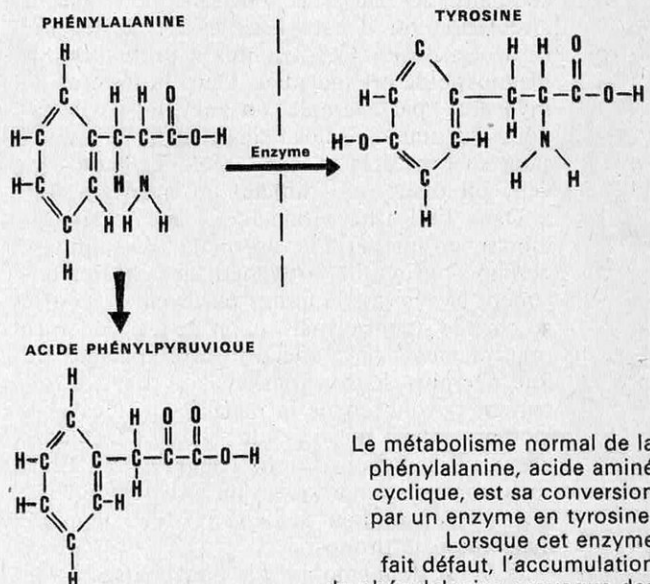
thérapeutiques, on est amené à leur prescrire de la vitamine K ou surtout un antipaludéen de synthèse, ces personnes feront immédiatement une anémie hémolytique extrêmement grave.

Sans doute n'est-il pas nécessaire de multiplier ces exemples pour faire comprendre le rôle que jouent les enzymes dans l'équilibre physiologique et les désordres quelquefois mortels qui peuvent résulter de leurs déficiences.

Mais, si les enzymes peuvent, anormalement, faire défaut, ils peuvent aussi dans certains cas, être induits, c'est-à-dire apparaître là où ils n'existaient pas normalement.

Ce phénomène d'« induction enzymatique » est provoqué par l'introduction dans un milieu biologique d'une substance nouvelle qui n'y figurait pas. Il apparaît comme un mécanisme de défense contre cette substance, et c'est surtout chez les microorganismes qu'il a été observé. C'est ainsi que certains microbes traités par la pénicilline synthétisent une pénicillinase, devenant du même coup pénicillino-résistants puisqu'ils sont à même de détruire la pénicilline dirigée contre eux.

De tels phénomènes existent également chez les mammifères soumis à des changements de régimes. Par opposition aux enzymes constitutionnels on appelle enzymes adaptatifs ces enzymes induits. Cependant, il est vraisemblable que même l'induction enzymatique est contrôlée par un gène ou un ensemble de



Le métabolisme normal de la phénylalanine, acide aminé cyclique, est sa conversion par un enzyme en tyrosine. Lorsque cet enzyme fait défaut, l'accumulation de phénylalanine provoque des troubles graves. Elle est décelée par l'apparition dans les urines de l'acide phénylpyruvique, produit de sa désamination.

gènes, l'« opéron ». Il serait incompréhensible autrement que certains enzymes seulement puissent être induits et pas d'autres. D'ailleurs le phénomène inverse, dit de « répression enzymatique », prouve bien qu'il existe un système de contrôle dont le but est de protéger la cellule contre une activité désordonnée. Si l'on cultive une bactérie dans un milieu synthétique ne contenant pas de tryptophane, lequel est indispensable au développement de cette bactérie, celle-ci se montre capable d'élaborer tous les enzymes nécessaires à la synthèse du tryptophane. Que l'on ajoute alors dans le milieu le tryptophane dont le germe a besoin, et les enzymes formateurs de tryptophane disparaissent aussitôt comme s'ils avaient perdu leur raison d'être.

Ce problème du contrôle de l'activité enzymatique cellulaire est évidemment un des plus passionnants qui soit. On a émis l'hypothèse qu'il pourrait être le fait de facteurs génétiques particuliers qui ne seraient pas contenus dans les chromosomes.

Les applications de l'enzymologie à la médecine

A l'état normal, les enzymes sont contenus dans les cellules où ils travaillent. Une cellule saine est imperméable à ces grosses molécules, aussi n'en trouve-t-on pas dans le sang circulant, si ce n'est à doses infimes. Mais dans certaines maladies qui entraînent la nécrose ou seulement une modification de la perméabilité cellulaire, les enzymes font irruption dans la circulation où il est possible de les détecter et de les doser. Ceci est mis à profit pour le diagnostic de ces maladies. Dans l'infarctus du myocarde, par exemple, un enzyme, la transaminase glutamo-oxaloacétique, apparaît dans le sang en quantités anormales, confirmant souvent un diagnostic difficile ou incertain.

Dans l'hépatite virale, cette même transaminase et surtout une autre, la transaminase glutamo-pyruvique, atteignent des chiffres tellement élevés (2 000 unités par exemple contre 30 chez le sujet normal) qu'on ne les rencontre pratiquement dans aucune autre maladie du foie. De plus, leurs variations suivent si étroitement l'évolution de la maladie qu'elles permettent d'en mesurer la gravité et d'en prévoir la guérison comme l'aggravation. Elles constituent par conséquent un test particulièrement précieux non seulement de diagnostic mais aussi de pronostic.

Il en est de même pour la phosphatase acide dans le cancer de la prostate. Lorsque ce cancer guérit sous l'action du traitement hormonal, la phosphatase acide revient graduellement à la normale. Elle augmente à nouveau en cas d'échec ou si une métastase vient à se développer.

Dans une maladie aussi grave et de diagnostic aussi difficile que la pancréatite aiguë hémorragique, c'est souvent le dosage dans le sang et dans les urines d'un enzyme pancréatique, l'amylase, qui confirme le diagnostic ou permet de l'écarter. Cette information est d'autant plus importante que la pancréatite aiguë hémorragique simule volontiers une affection chirurgicale urgente et que le problème qui se pose alors est de savoir si l'on doit ou non opérer.

Tous les enzymes, évidemment, ne passent pas dans le sang avec la même facilité. Certains sont dénaturés par la maladie, d'autres sont enfermés dans des organites cellulaires bien protégés d'où ils ne peuvent s'échapper, mais il existe actuellement plus d'une vingtaine d'enzymes dont le dosage dans le sang permet de préciser l'organe atteint ou la maladie qui l'affecte.

Si les enzymes ont permis de comprendre certaines maladies, s'ils ont contribué aux diagnostics de quelques autres, pour beaucoup aussi ils se sont révélés des agents thérapeutiques irremplaçables.

C'est dans le traitement des thromboses qu'ils ont trouvé sans aucun doute leur application la plus remarquable. La thrombose, c'est-à-dire l'obstruction d'un vaisseau, artère, ou veine, par un caillot de sang, est elle-même le résultat de l'action de plusieurs enzymes de la coagulation. Certains favorisent la formation du thrombus, d'autres s'y opposent. La prédominance des uns ou des autres est toujours le fait de conditions pathologiques, telles que l'athérosclérose, la stase, ou l'infection veineuse. Quoi qu'il en soit, le thrombus, une fois formé, constitue un danger particulièrement redoutable. Il peut notamment aboutir à la gangrène d'un membre et à son amputation. Il peut se mobiliser en masse et, s'il s'agit d'un thrombus veineux, donner une embolie pulmonaire. Le danger de thrombose est aujourd'hui un des plus graves qui soit dans la pratique médicale, et il y a quelques années encore on était contre lui presque complètement désarmé. Des recherches sur les enzymes de la coagulation ont montré qu'il existait un facteur responsable de la dissolution du caillot, la fibrinolyse ou plasmine. L'administration de ce facteur ou d'enzymes activateurs de la fibrinolyse comme la streptokinase permet, dans un très grand nombre de cas, d'obtenir la dissolution du caillot, et avec elle la reperméabilisation du vaisseau obstrué.

Le cas inverse de la thrombose est la fibrinolyse qui est la destruction accélérée de caillots sanguins par une lyse intempestive de la fibrine. Elle a pour conséquence des hémorragies extrêmement graves. L'injection rapide d'inhibiteurs de la fibrinolyse rétablit l'équilibre des enzymes et met fin à l'hémorragie.



Sur cette coupe à travers un fragment de cellule pancréatique, on aperçoit au centre une mitochondrie. Autour, les sacs dilatés du réticulum endoplasmique bordés de ribosomes. Les masses sombres sont des sécrétions de trypsinogène, proenzyme qui sera transformé en enzyme actif, la trypsine, dans l'intestin (grossissement 75 000 environ).

LABORATOIRES SANDOZ

Des préparations contenant des enzymes gastriques ou intestinaux sont communément prescrites à des malades pour faciliter la digestion de certains aliments et suppléer à l'insuffisance de leurs sécrétions digestives.

Chez d'autres, au contraire, on cherche à diminuer l'activité de certains enzymes. Les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase, qui ralentissent l'oxydation des amines biogènes, sont très largement utilisés dans le traitement des états dépressifs et de l'angine de poitrine.

Les inhibiteurs d'un autre enzyme, l'anhydrase carbonique, sont employés eux aussi en thérapeutique car ils favorisent l'élimination urinaire.

Enfin, on sait maintenant que l'activité longtemps mystérieuse de l'insuline dans le diabète

est, elle aussi, enzymatique. C'est un activateur de plusieurs enzymes du métabolisme du glucose et notamment de l'hexokinase sans laquelle le glucose ne peut être utilisé par les cellules.

Qu'il s'agisse d'une cellule isolée ou de l'organisme le plus élaboré, leur fonctionnement et leur vie résultent de l'activité de systèmes enzymatiques multiples. Leurs molécules hautement spécialisées, on pourrait même dire « personnalisées », sont à la base de cette science nouvelle qui couvre et pénètre toutes les autres sciences de la vie, la biologie moléculaire.

Lorsque nous saurons tout des enzymes, nous saurons presque tout de la vie.

Dr SCHWARZMANN

FONCTIONS VITALES ET

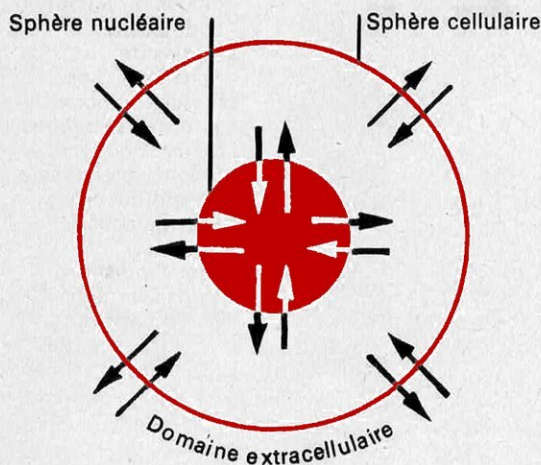


Schéma exprimant les équilibres dynamiques aux différentes interfaces d'une cellule.

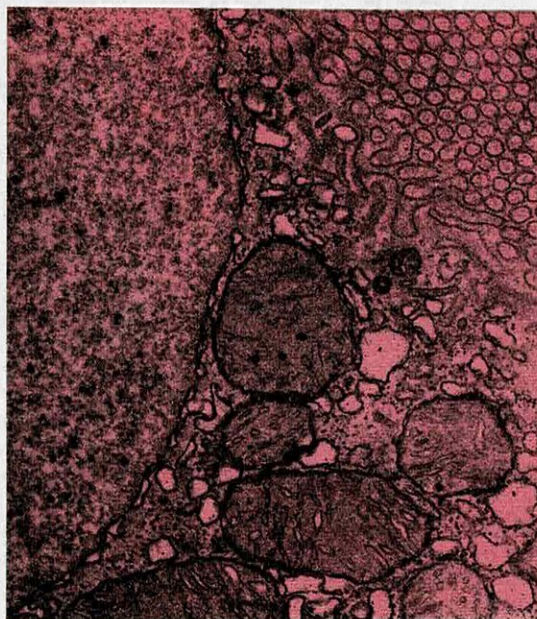


PHOTO D' ROBINEAUX

Sur cette micrographie électronique d'une cellule rénale, le noyau est à gauche, bordé d'une membrane dont les pores sont nettement visibles, par où s'effectuent les échanges avec le cytoplasme. En bas, à droite, des mitochondries, et en haut les sections des nombreux cils qui bordent en brosse la cellule.

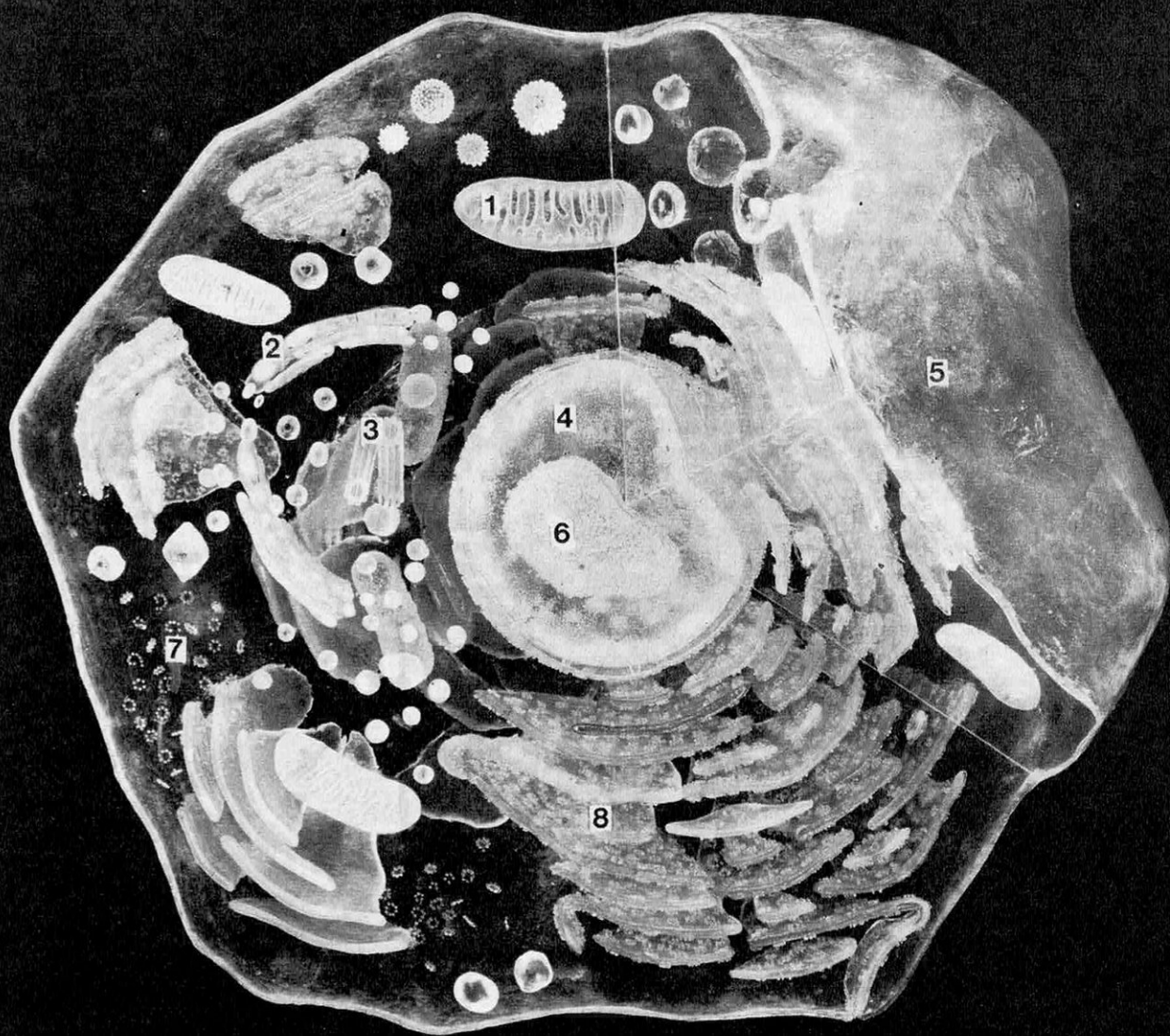
Un être vivant est une machine mais c'est une machine que nous n'avons pas construite et, en conséquence, longtemps les phénomènes de la vie ont été « expliqués » subjectivement, chaque penseur apportant son interprétation, chaque interprétation ajoutant à un anthropocentrisme, à un théocentrisme. C'était au temps où la Terre était le centre du Monde, et cette époque pèse encore sur la nôtre. Pourtant, depuis l'ère de la science expérimentale, et à mesure que l'humanité s'efforce de faire un meilleur usage de la raison, la réalité se dégage et fait éclater cette gangue : notre motte de terre se retrouve à une place modeste dans l'immensité; l'humanité perd en vanité mais gagne en ambition, parce qu'elle se découvre en précision et prend conscience d'elle-même.

Les phénomènes vivants impliquent des travaux d'ordres divers qui ne sont pas seulement des travaux mécaniques; l'on peut dénombrer surtout des travaux électriques et chimiques, ces derniers constituant les phénomènes sous-jacents qui commandent les manifestations plus ou moins macroscopiques de la vie et, chez l'Homme, le psychisme. Aussi est-il nécessaire en premier lieu d'établir l'inventaire des éléments de la machine vivante; ce travail est en somme assez proche de celui des archéologues dont les fouilles systématiques mettent à jour, éclairent les expressions de civilisations antérieures, comme l'Évolution nous montre la vie, c'est-à-dire la faculté d'assimilation et de reproduction, antérieure à l'intégration de l'univers, à la conscience.

Ainsi, ce qui caractérise un être vivant, c'est sa capacité de s'approprier les éléments du monde extérieur et de les transformer en sa propre matière, et aussi d'assurer la pérennité de ces mécanismes. Ces processus sélectifs, si remarquables, dépendent des caractères génétiques qui conditionnent tous les caractères littéralement développés de l'adulte : les caractères morphologiques (la forme d'un animal, par exemple) aussi bien que les caractères cryptiques (moléculaires) qui assurent les métabolismes, et les caractères de comportement eux-mêmes qui sont spécifiques d'un animal au même titre que sa forme.

Ces événements peuvent se développer par suite de l'empreinte qu'impose la structure des gènes selon la relation : un gène → une protéine; autrement dit, les chromosomes,

T ÉQUILIBRES FONCTIONNELS



Un modèle de cellule
réalisé à l'American Museum
of Natural History.

- 1. mitochondrie
- 2. sacs de Golgi
- 3. centrosomes
- 4. noyau
- 5. membrane
- 6. nucléole
- 7. ribosomes
- 8. réticulum endoplasmique

FONCTIONS VITALES ET ÉQUILIBRES FONCTIONNELS

qui portent les gènes, représentent des *centres d'informations* et, en conséquence, on pourrait déjà considérer les fonctions vitales et les équilibres fonctionnels dans le cadre d'un être unicellulaire où les fonctions essentielles à la survie et à la pérennité sont, d'une façon beaucoup plus évidente que chez les êtres pluricellulaires, d'ordre *moléculaire* : alimentation (dont la digestion), circulation, excrétion (dont la respiration chez les aérobies, êtres exigeant de l'oxygène *libre* pour assurer leur économie).

A l'origine, donc, des fonctions vitales se trouve l'information génétique, information qui est modelée par les conditions du milieu où l'être vivant évolue. On peut dire en conséquence que la physiologie, à toutes les échelles du monde vivant, deviendra de plus en plus explicative à mesure qu'elle établira d'une façon toujours plus précise son identité comme génétique physiologique et comme science du milieu vivant (ou *biotope*), qu'elle deviendra plus moléculaire, rendant compte ainsi du macroscopique par le sous-jacent.

Dans le jeu — très relativement simple — de la physiologie cellulaire, on conçoit déjà que les différents éléments constitutifs vont être liés et que ces liaisons devront être « harmonieuses », sans quoi une pathologie, et non plus une physiologie, se manifesterait. De plus, chaque unité, ou ensemble d'unités à fonctions associées, prendra un sens précis dans un certain contexte de molécules, comme un être humain prend une certaine signification au sein du contexte population. Chaque pièce de la machine « organisme » présentera ainsi une signification particulière selon la qualité et la quantité (en topographie, structure et fonction) des autres pièces, comme dans une syntaxe chaque mot d'une phrase a sa place particulière à partir de quoi la fonction de compréhension peut se manifester; on peut considérer un être vivant comme un langage fonctionnel particulier. Ce rapprochement doit faire saisir que, de même qu'il existe un déterminisme interne dans une expression verbale, il existe un déterminisme interne dans un être vivant.

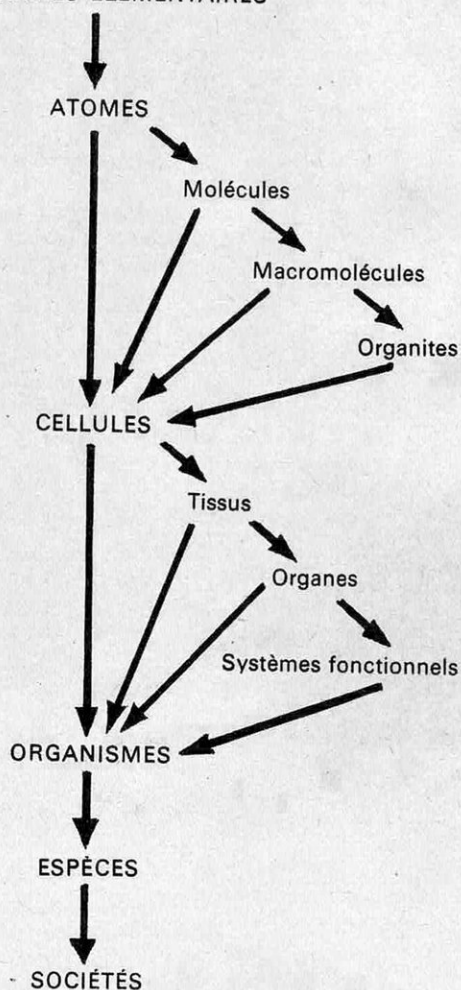
Les grandes fonctions

Chez les êtres pluricellulaires, les fonctions — qui sont comme condensées dans l'être unicellulaire — vont se trouver différenciées en autant d'organes qu'il y a de fonctions essentielles. Ces fonctions essentielles, quelles sont-elles?

Au minimum, pour être vivant, un être doit d'abord assurer la réparation continue de sa propre substance afin de se maintenir « égal » à lui-même. Ce travail, comme tous les travaux, exige de l'énergie, de sorte que la fonc-

tion première est *alimentaire*, les aliments ayant ainsi une fonction *plastique* et une fonction *énergétique*. Comme ces aliments sont généralement des édifices compliqués, s'alimenter consistera en premier lieu à réduire des édifices en fragments assimilables, et ce sera la fonction de digestion. Une fois ces molécules assimilables formées, elles devront nécessairement se distribuer dans l'organisme pour servir alors comme « pierres de construction » ou comme « charbon ». Il y aura donc une fonction d'absorption et une fonction de distribution. Cette dernière fonction est assurée par des courants de liquides à base d'eau; en conséquence, la fonction *circulatoire* sera particulièrement importante. Celle-ci procédera au transport des molécules alimentaires ou « substrats » et aussi à celui de l'oxygène néces-

PARTICULES ÉLÉMENTAIRES



Hiérarchie d'organisation de la matière vivante.

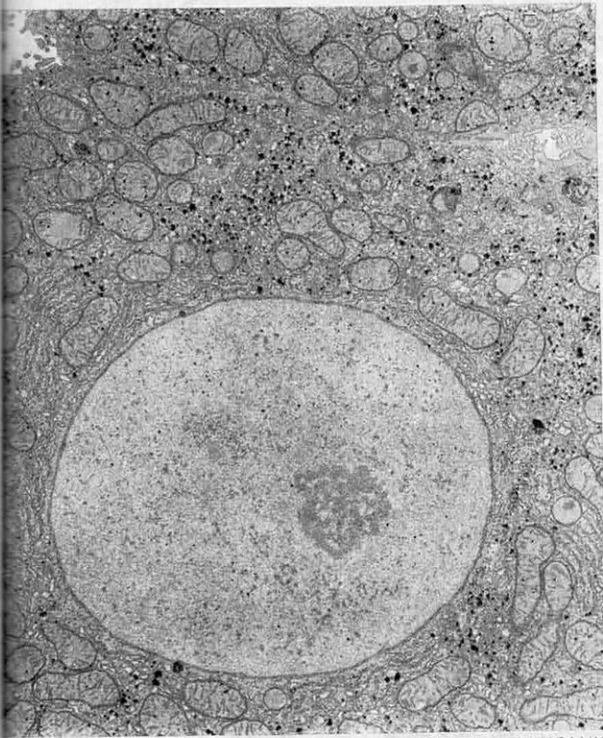


PHOTO D^r ROBINEAUX

Dans une cellule hépatique
vue au microscope électronique, au centre
le noyau avec un nucléole
plus sombre et,
dans le cytoplasme, parmi
des inclusions diverses,
les sections
des sacs du reticulum
endoplasmique
et de nombreuses mitochondries

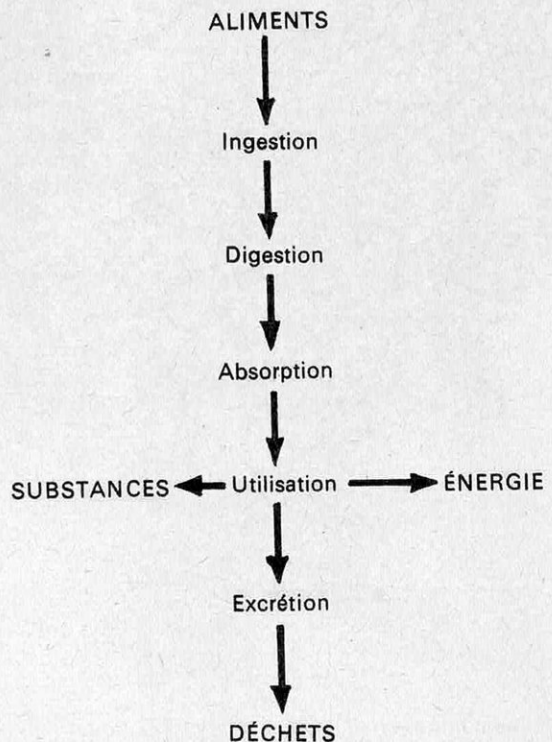
saire, chez les aérobies, à leur utilisation. De sorte que l'appareil circulatoire détiendra une fonction de répartition de l'oxygène et d'élimination des produits ultimes de la destruction des substrats par oxydation : gaz carbonique et eau respiratoire. Ceci implique donc l'existence d'une fonction *respiratoire* qu'il ne faut pas confondre avec la fonction ventilatoire, laquelle est un cas particulier de l'approvisionnement des cellules en oxygène ; c'est en effet au sein des cellules que des organites — nommés mitochondries — effectueront réellement la fonction respiratoire.

Le gaz carbonique et l'eau transportés par les liquides circulant dans l'organisme vont être éliminés en grande partie par les organes qui ont précisément servi à l'admission de l'oxygène : chez un être unicellulaire, ce sera le revêtement qui le limite, revêtement que l'on nomme membrane, et qui est en fait un système de membranes ; chez un mammifère,

c'est le poumon qui effectuera cette fonction gazeuse ; chez un Amphibien comme la grenouille, la peau humide détiendra en partie la possibilité d'échange des gaz.

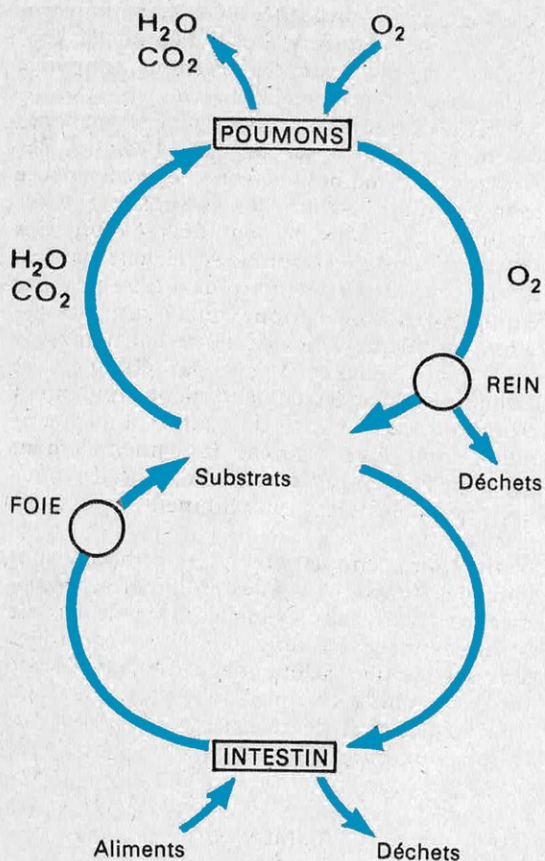
Mais les liquides circulants ne charrient pas seulement le gaz carbonique, l'eau et les substrats, comme nous l'avons vu, mais encore des agents d'utilisation de ces substrats et les produits eux-mêmes de leur dégradation. Ces dernières substances sont des déchets dans la mesure où elles ne sont plus utilisables par l'équipement enzymatique qui assure la cascade des métabolismes de l'être considéré, de sorte que si elles n'étaient pas éliminées et s'accumulaient, elles deviendraient rapidement toxiques. Les fonctions d'*excrétion* d'un mammifère vont être assurées fondamentalement par l'appareil digestif terminal, par les poumons et par les reins qui éliminent les déchets circulatoires.

Digestion, circulation et respiration sont donc des fonctions vitales minimales, nécessairement liées, sans lesquelles toute vie aérobie est impossible. Ces fonctions dites végétatives vont se dérouler selon une certaine nécessité qui déterminera ce que l'on peut appeler un programme, et il devra exister des *organes de liaison* pour que ce programme se déroule de



La cascade alimentaire :
sens unique régi
par des conditions énergétiques.

FONCTIONS VITALES ET ÉQUILIBRES FONCTIONNELS



Les circuits nutritifs
à points de départ opposés et les centres
épurateurs : rein et foie.

façon ordonnée. C'est à cela que vont servir les éléments nerveux des systèmes végétatifs et aussi les *hormones*. Mais on voit aussitôt qu'il est également nécessaire que cet ensemble végétatif organisé soit informé de son environnement et puisse réagir en fonction de ces informations d'origine externe. Ceci exige un système d'intégration plus complexe de fonctions sensitivo-motrices dont l'ensemble constitue les fonctions de *relation*. Ces fonctions sont liées aux mouvements et aux perceptions et, dans ce dernier domaine, non seulement à la reconnaissance du biotope animal, végétal et minéral, mais encore à celle de l'organisme lui-même dans son étendue et son action, reconnaissance qui est d'autant moins fruste que l'on considère un animal plus proche de l'Homme.

Une telle machine minimale est viable. Ses fonctions de *multiplication*, qui vont assurer non plus seulement sa longévité individuelle mais son extension dans un temps indéfini, représentent la capacité la plus remarquable de la matière vivante.

En somme le zoophysiolgiste — moderne aruspice — scrute les entrailles des animaux pour prédire. Notons que ses prévisions porteront autant sur le fonctionnement de ces viscères mêmes et de l'organisme qui les contient, que sur les relations que tel type animal

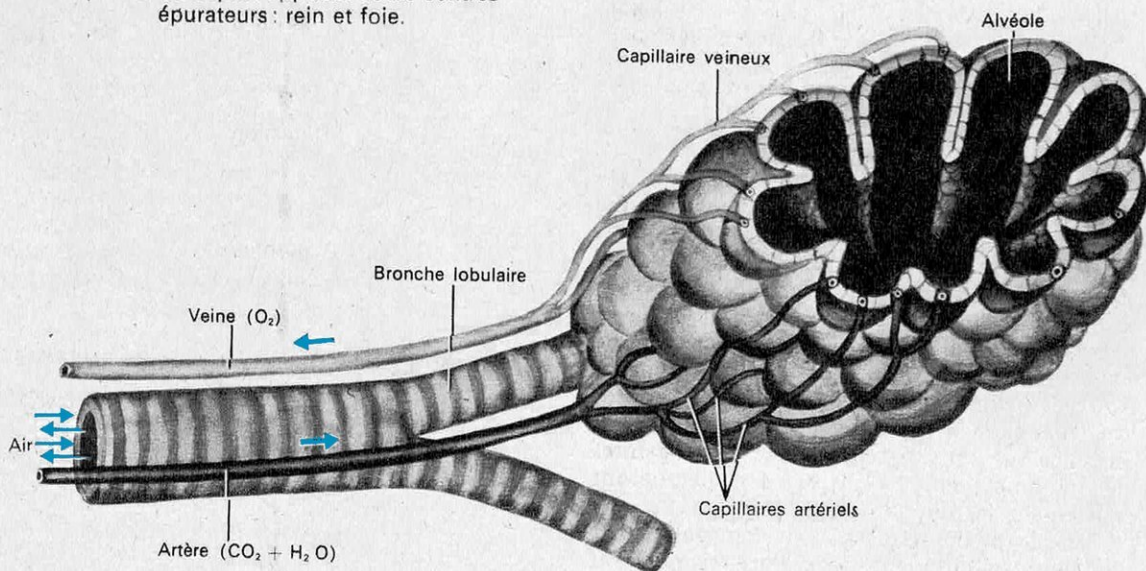


Schéma des échanges gazeux dans les poumons.
Ils s'effectuent au niveau des lobules où artères et veines se divisent en capillaires à la surface de la membrane mince et élastique des alvéoles.
On évalue les lobules chez l'homme à plusieurs dizaines de millions et leur surface totale à 200 m².

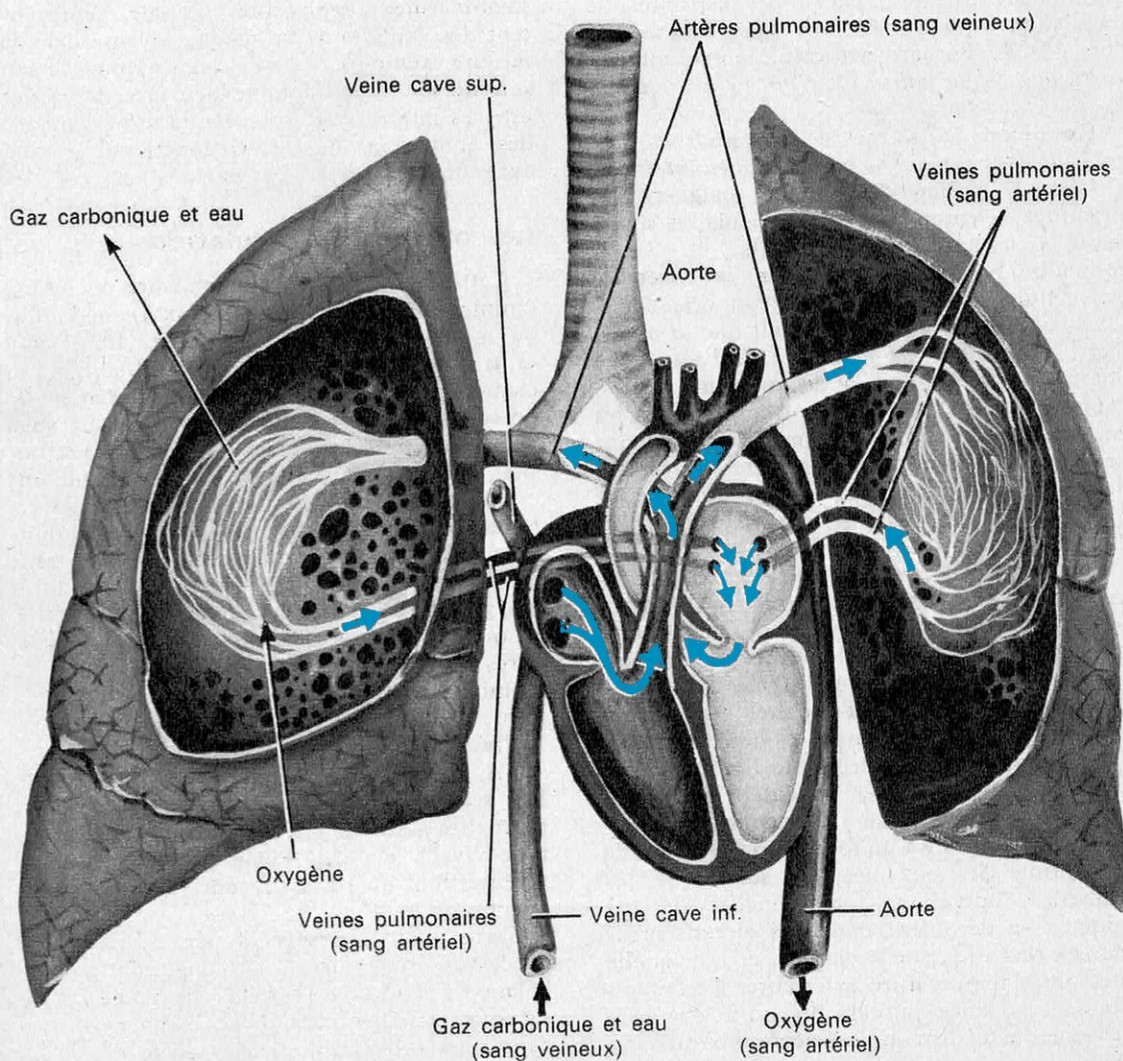
entretiendra avec ses semblables, ou ses proies, ou ses prédateurs. Ainsi se constitue cette physiologie des sociétés animales, une sociologie — comme déjà Saint-Simon le considérait — qui implique en fait une psychophysiologie des populations.

Une société animale pourra être du type automatique, comme il en va chez les termites. Mais elle pourra posséder des capacités multiples et subtiles d'adaptation, comme il en va dans les sociétés humaines. Une société représente donc un *superorganisme*, comme un macrocosme par rapport au microcosme cellulaire. Si l'on considère cette société spatiale qui se nomme Humanité, on constatera que les activités des constituants élémentaires de ses membres sous-tendent les manifestations industrielles manuelles et mentales qui

caractérisent le psychisme — c'est-à-dire l'Homme —, manifestations qui sont comme les *superstructures* des phénomènes vivants. Le succès évolutif de l'Homme est associé à une multiplication et une intensification fonctionnelle de récepteurs et de centres nerveux (réseau sensitivo-sensoriel) et aussi à des capacités motrices, capacités sensori-motrices qui vont du simple mouvement d'opposition des pouces à l'imagination de la IX^e Symphonie.

Le maintien de la vie et l'homéostasie

Le fait que la vie ait pu se conserver au cours des siècles démontre l'existence de phénomènes de protection. Parmi ces phénomènes de protection, il y a l'immunité anti-



FONCTIONS VITALES ET ÉQUILIBRES FONCTIONNELS

infectieuse, il y a la force physique, il y a la fuite, etc. Dans la succession des temps géologiques, les conditions du milieu (climats en particulier) ont changé et, pour des causes énergétiques, ont contraint la matière vivante à se modifier dans les modalités de ses fonctions et ses formes. En somme, la sélection implique une peine de mort pour les mutants qui n'ont pu aménager leurs mécanismes fondamentaux de survie et de reproduction, leurs capacités de protection. L'évolution des Êtres organisés nous montre cette multiplicité des réalisations vivantes. Le génétique propose et le milieu dispose, manière d'exprimer le couplage des mutations et des sélections.

Ceci implique que chaque lignée, définie dans sa détermination génétique, ait pu assurer son économie et sa reproduction normales, les débordements fonctionnels ou structuraux ne pouvant être que transitoires sans quoi les lignées seraient mortes de ces excès. C'est pourquoi la maxime de bronze de toute la physiologie est qu'il existe des capacités de régulation, qui constituent l'*homéostasie*, ce que Claude Bernard a formulé en disant que *la régulation du milieu intérieur est la condition de toute vie libre*.

Examinons les termes de cet aphorisme. Et tout d'abord : qu'est-ce que le *milieu intérieur* ?

C'est le milieu dans lequel baignent les organites — ensembles polymoléculaires structurés — à l'intérieur des cellules, et c'est le milieu qui baigne les cellules dans cet ensemble polycellulaire structuré qu'est un organisme. C'est un milieu aqueux qui fait que *la vie est un cas particulier de la chimie de l'eau*, l'eau étant la phase dispersante des molécules libres, l'eau imbibant aussi les molécules arrangées en structures définies (comme les mitochondries). En somme, un organisme vit entre deux milieux, l'extérieur (qui représente ce que l'on nomme communément milieu) et l'intérieur, cryptique.

Quant à la *vie libre*, Claude Bernard l'équivalait à la « vie constante », c'est-à-dire à un certain régime statistiquement permanent qui confère une certaine autonomie par rapport aux conditions ambiantes. Cette autonomie est liée précisément aux facultés régulatrices des êtres qui les détiennent et dont la multiplicité conditionne le degré de liberté.

Ainsi les mammifères possèdent une température centrale peu fluctuante (homéothermie), favorable à un fonctionnement rapide et continu des enzymes, de sorte que les différentes opérations fonctionnelles de ces animaux se déroulent dans des circonstances définies thermiquement parlant, et ceci quelle que soit la température extérieure. Ce fait est d'une importance capitale puisqu'il leur permet une vaste distribution géographique. Un

serpent, par exemple, est assujéti aux conditions thermiques ambiantes : s'il fait froid, il s'engourdit; si le soleil le réchauffe, il s'éveille à la vie active. L'homéotherme, par contre, emporte en quelque sorte son soleil avec lui, et il s'établit ainsi un climat tempéré intérieur qui, comme le climat tempéré extérieur, est hautement favorable à la vie.

La gestation constitue aussi un processus d'autonomie puisque le fœtus est protégé et solidaire de l'organisme maternel adulte capable de se défendre. La colonisation des espaces géographiques est facilitée pour les mammifères, la mère et sa descendance embryonnaire offrant moins de prise à l'élimination au cours des multiples agressions caractérisant la lutte pour la vie.

Enfin, on doit considérer que, chez l'Homme, la vie libre est favorisée par l'existence d'une possibilité psychique à nulle autre pareille, qui fait que l'ubiquité des hommes sur terre est quasi-totale; bien mieux, l'exploration sous-marine, l'exploration spatiale, représentent des exploits de la matière vivante dans la mesure même où, à l'aide des produits de son activité mentale, l'homme peut accéder à des espaces interdits en procurant à son organisme des conditions de survie fonctionnelle qui, autrement, n'existeraient pas.

Les moyens de régulation

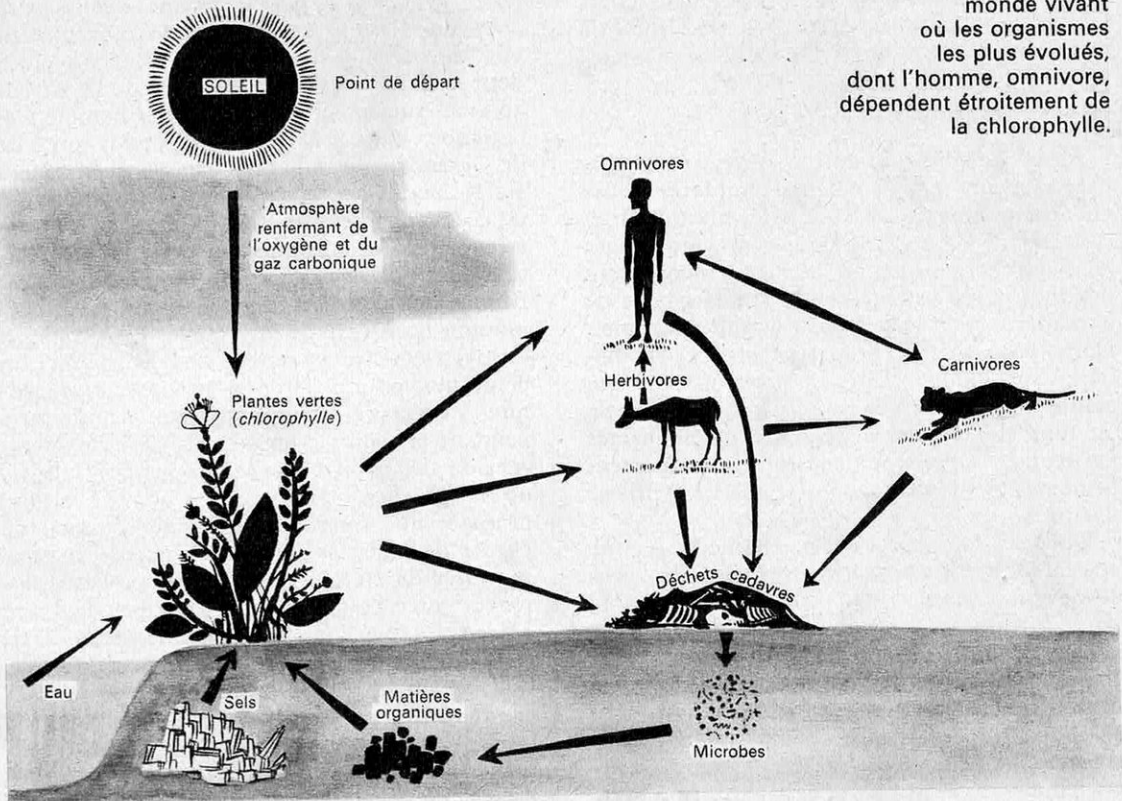
Cette vie active, très dépendante du milieu (animaux unicellulaires, animaux à sang froid), ou moins dépendante du milieu (animaux à sang chaud), ne pourrait se maintenir si un élément de l'organisme prenait subitement le dessus sur tous les autres ou s'il était submergé par tous les autres (cancers, monstruosité pré- ou post-natales). La régulation implique donc un jeu de corrélations avec, nécessairement, des activations et des inhibitions compensatrices qui se manifestent transitoirement pour rétablir le *statu quo ante* après une période de pointe. La Fontaine dans sa fable « Les membres et l'estomac », nous montre, après la rébellion contre « Messer Gaster », les membres s'apercevant :

« Que celui qu'ils croyaient oisif et paresseux, A l'intérêt commun contribuait plus qu'eux... »

« A l'intérêt commun » est l'expression-clé. Les relations d'interdépendance, les réactions mutuelles assurent la capacité d'adaptation du type vivant aux conditions de vie qu'il supporte et font qu'à tout instant l'être est viable ou non.

Cette régulation se fera par le moyen de processus antagonistes, par une politique de balance à l'aide de « tickets » de pointe et de « tickets » modérateurs. D'autre part, comme cette régulation implique des dispositifs d'in-

Les équilibres vitaux
dans le
monde vivant
où les organismes
les plus évolués,
dont l'homme, omnivore,
dépendent étroitement de
la chlorophylle.



térêt collectif (poumons, reins...) et d'intérêt local (perméabilités cellulaires, liaisons moléculaires...), pour que de telles compensations se réalisent, il faut nécessairement que les liaisons d'interdépendance à toute échelle d'intérêts communs soient l'expression de mouvements d'aller et retour tels que le retour constitue une action motrice, c'est-à-dire effective. Un tel schéma recouvre la notion de *réflexes*.

C'est ainsi que la régulation du milieu intérieur dépend de *réflexes internes*. Mais on conçoit que cette notion de réflexes peut et doit s'étendre à l'ensemble des corrélations complexes qui lient l'organisme à son groupe (environnement social) et aux conditions du milieu (nourriture, climat, etc.), c'est-à-dire aux contraintes atmosphériques, géographiques, et à la faune et à la flore ambiantes qui régissent les rapports alimentaires. Il s'agit alors de *réflexes externes*, peut-on dire, qui intéressent la vie dite de relation et le comportement.

Donc les organes travaillent « harmonieusement » dans la mesure où leur activité plus ou moins autonome (contraction cardiaque, par exemple) peut s'intégrer dans l'organisme et que l'organisme par ailleurs, plus ou moins

autonome par rapport à l'ambiance, se trouve aussi plus ou moins intégré à cette ambiance. Tout ceci implique l'existence d'un important réseau de transmissions-réceptions. Celui-ci est constitué par des *messagers* physiques et chimiques qui transitent par des voies spécifiques ou non-spécifiques jusqu'à des *centres* qui sont essentiellement des zones de triage, d'information et d'ordination, des zones dites d'intégration. Ainsi ces messagers partent de zones sensibles à tel ou tel stimulus, zones qui sont dites sensibles ou sensorielles; ces mes-

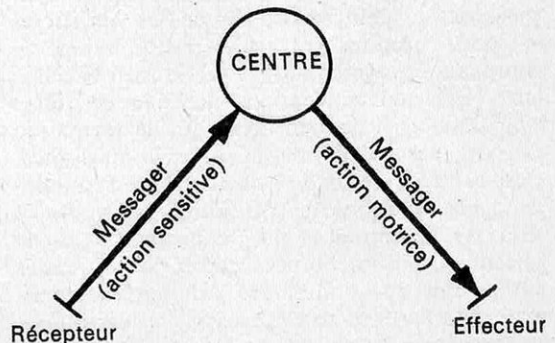


Schéma général d'un réflexe.

sagers vont à un centre où ils se réverbèrent et partent stimuler une ou plusieurs zones-cibles. L'homéostasie implique un équilibre, mais c'est un équilibre dynamique.

Les fonctions nutritives

Ainsi les animaux, et l'homme en particulier, doivent constamment remplacer leurs matériaux constitutifs (activité plastique) et couvrir les frais de leur fonctionnement (activité énergétique), et ceci en s'incorporant des molécules étrangères, en transformant de la matière « non-spécifique » (viande, légumes, fruits, etc.) en leur propre substance, en matière spécifique. Cette transformation qui assure l'individualité chimique fondamentale de tout être vivant dépend de métabolismes particuliers *dirigés génétiquement*, et qui portent principalement à ce propos sur la biosynthèse des protéines.

Tous les animaux n'ont pas le même régime alimentaire; il y a les carnivores, les herbivores et les omnivores. Il en est ainsi parce que leurs structures particulières, déterminées génétiquement, ne peuvent opérer leurs synthèses qu'à partir de telle ou telle substance, et non de telle ou telle autre. On remarquera en l'occurrence à quel point les nécessités strictement végétatives déterminent des comportements (ici de prise de nourriture), comportements qui, s'ils relèvent de l'automatisme, constitueront des instincts, et s'ils sont adaptatifs (moins contraints), constitueront des intelligences.

Si nous examinons comparativement le cas de l'homme (omnivore) et celui du bœuf (herbivore), nous constatons immédiatement que la forme de l'estomac est différente ici et là. Or, dans l'alimentation de la première enfance chez l'homme, la nourriture est exclusivement animale (lait) et le sujet devient omnivore plus tardivement; chez les bovins, la nourriture est également au début animale (lactée) et devient ensuite exclusivement herbivore. C'est donc que les capacités de biosynthèse des protéines, des graisses et des sucres — pour prendre les trois grands types de composés entrant dans l'architecture cellulaire — varient en fonction de l'âge, ce qui se conçoit bien si on considère que la formation des organes se poursuit après la naissance, c'est-à-dire à partir de ce stade où, essentiellement, la solution de continuité est marquée chez les mammifères par le passage à la vie aérienne. L'alimentation lactée du premier âge ne fait que poursuivre l'alimentation animale que l'enfant recevait par voie placentaire au cours de la gestation. La durée de cette alimentation post-natale exclusivement animale va dépendre de l'espèce considérée, d'où

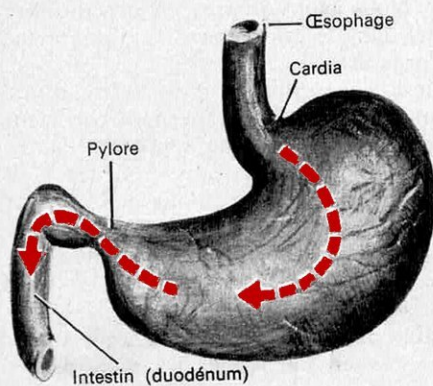
il ressort, sur cet exemple déjà, que le *temps physiologique* n'a pas la même signification chez un homme dont la durée moyenne de vie, est, disons, de 50 ans et chez un chien dont la durée moyenne de vie est de l'ordre de 10 ans. Autrement dit, des stades homologues (enfance, maturité, sénescence, pour prendre de grands découpages) sont diversement étalés dans le temps chez les différentes espèces animales, et ces différences doivent être prises en considération dans l'interprétation des observations et des expériences; l'année-homme n'est pas équivalente à l'année-mouton ou à l'année-hirondelle. Le temps est un des éléments du milieu extérieur. Voici un bœuf qui, pour assurer sa survie et sa pérennité, va chaque jour prendre de la nourriture pendant 6 heures, ruminer au calme pendant près de 10 heures et dormir pendant le reste de la journée, tandis que l'homme adulte présente une durée moyenne de sommeil de l'ordre de 8 heures par jour et dispose en conséquence de 16 heures d'état vigile. Ces différences entre l'homme et le bœuf peuvent être objectivées par l'électroencéphalogramme; en effet, chez le bœuf, pendant la prise de nourriture, les ondes cérébrales sont de type « éveil » et, au cours de la rumination, elles sont de type « somnolence ». Ces faits indiquent comment le couplage entre les activités encéphaliques et les fonctions de nutrition déterminent les comportements.

L'appareil digestif

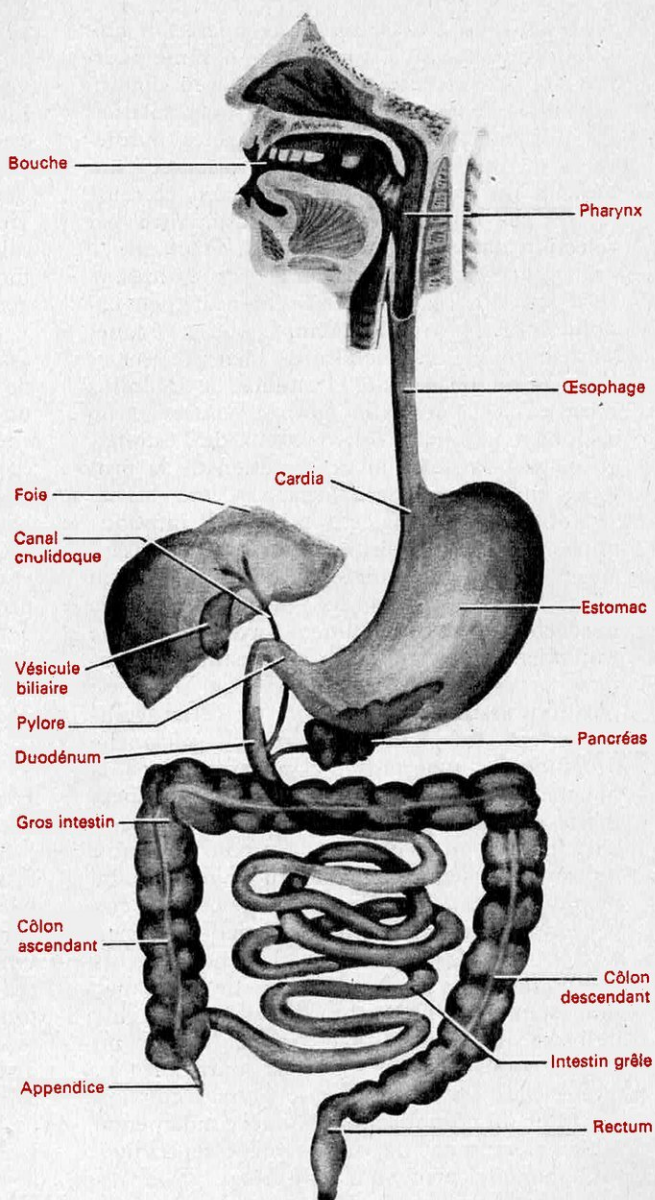
Mais il y a plus. L'estomac n'est pas en effet un organe indispensable pour l'homme : après gastrectomie totale, un homme peut vivre si on lui fournit certaines substances qui luttent contre le développement de l'anémie pernicieuse (vitamine B₁₂ et une protéine spéciale sécrétée par l'estomac) et aussi s'il ingère plus souvent de la nourriture, car l'estomac joue essentiellement chez l'homme le rôle de silo. Chez les bovins, l'estomac est plus indispensable pour la digestion. Cette différence repose sur le fait que le rumen (panse) effectue un travail digestif plus difficilement remplaçable (décomposition de la cellulose) tandis que l'estomac de l'homme n'assure qu'une première digestion des protéines alimentaires.

L'appareil digestif est fondamentalement constitué d'un système de chambres et de couloirs (chez l'homme : la bouche, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin). Un certain nombre de glandes, sécrétant surtout des enzymes digestifs, sont associées à ces organes creux. De la bouche au gros intestin, les modalités de dégradation des aliments sont de plus en plus chimiques et de moins en moins mécaniques. Or, se nourrir

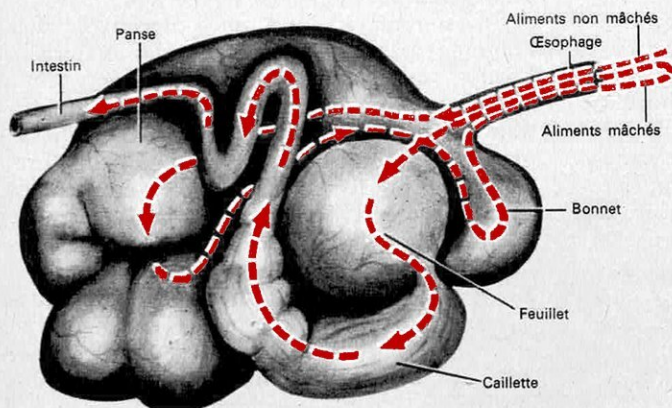
APPAREIL DIGESTIF



L'estomac de l'homme, qui joue essentiellement comme silo et qui n'assure qu'une première digestion des protéines alimentaires, et celui d'un ruminant (bovin) où la panse renferme une abondante flore bactérienne indispensable pour la dégradation de la cellulose du fourrage, les mouvements coordonnés des quatre cavités étant soumis à un rythme-moteur dont l'origine se trouve dans le bulbe rachidien.



L'appareil digestif de l'homme.



FONCTIONS VITALES ET ÉQUILIBRES FONCTIONNELS

représente essentiellement une opération chimique, de sorte qu'à la limite, un homme pourrait survivre avec pour tout appareil digestif des intestins et leurs annexes glandulaires. Ce qui fait que la notion d'organes indifférents ou inutiles, qui constitue pour certains auteurs un argument anti-darwinien et selon lequel ces organes devraient disparaître par sélection naturelle, est à réviser. D'ailleurs si ces organes sont indifférents, par définition la sélection n'a pas prise sur eux et ils peuvent donc subsister très longtemps; si ces organes sont inutiles, il conviendra de bien préciser ce qu'on entend par utilité : l'estomac de l'Homme n'est pas très utile (on pourrait concevoir un œsophage assumant les fonctions de l'estomac et surtout sa fonction de sécrétion de la protéine anti-anémie perniciose).

Notre appareil digestif minimum implique donc comme dispositif nécessaire et suffisant à l'entrée un entonnoir — la bouche —, muni d'un clapet — le pharynx —, pour assurer la mise en contact des aliments avec l'usine de traitement chimique qu'est l'intestin. Le pharynx est donc un organe essentiel à la vie puisqu'il assure la déglutition. Or cette déglutition est un phénomène réflexe déclenché toujours par une présence physique dans la bouche : salive, caillou, aliment. Si on anesthésie le pharynx, l'animal ne peut déglutir et ainsi peut mourir de faim. Comme le centre réflexe de la déglutition est situé dans le bulbe rachidien, une anomalie de cet organe nerveux peut avoir des conséquences dramatiques. Bien mieux, chez les ruminants, les mouvements coordonnés des quatre cavités de l'estomac sont soumis à un rythme moteur d'origine bulbaire. Le bulbe s'avère donc comme un organe indispensable pour la nutrition, au moins chez les mammifères. Cette régulation qui régit un équilibre fonctionnel fondamental n'est évidemment pas uniquement centrifuge, soulignons-le bien, puisqu'il s'agit d'un réflexe dont le point de départ est périphérique (par exemple, nécessité d'une présence physique buccale pour la déglutition).

Ainsi, chez les bovins, l'estomac est nécessaire à la digestion, mais la bouche ne l'est pas moins puisqu'elle assure la mastication des aliments. Or le rumen sert à détruire la cellulose du fourrage dont les molécules de dégradation vont être utilisées pour le métabolisme. Il est remarquable que cette propriété du rumen n'est pas le fait d'enzymes sécrétés par l'animal lui-même, mais par la flore bactérienne associée à la panse. Ceci indique, du point de vue évolutif, qu'il a fallu qu'une telle symbiose se constitue d'emblée entre de tels microbes et les bovidés pour que ceux-ci puissent se perpétuer. Une telle association peut s'expliquer en considérant que la panse repré-

sente un milieu de culture favorable pour ces bactéries par suite de la concentration élevée en aliments et aussi de la température et de l'humidité qui y règnent. Bien mieux, les bactéries du rumen apportent à leur hôte d'autres molécules que les sucres et leurs dérivés, par exemple des vitamines (flavine ou vitamine B₂, et acide pantothénique ou vitamine FF). Nous avons affaire ici à un équilibre fonctionnel dans le cas particulier d'une association d'organismes.

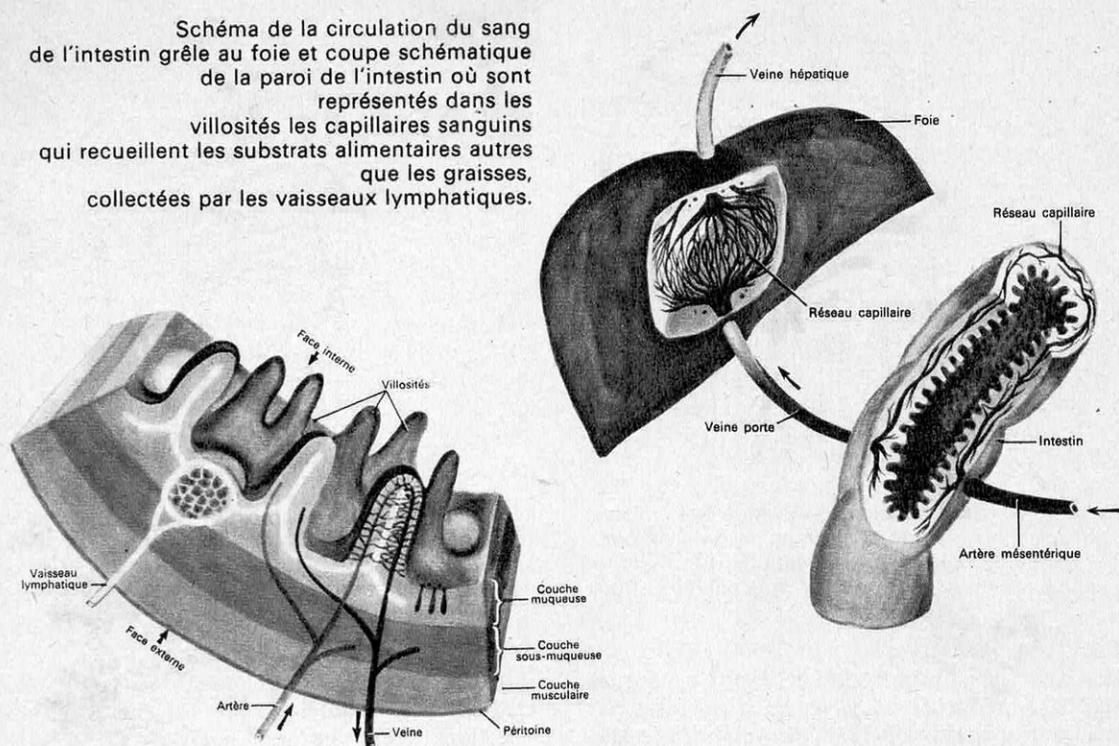
Il s'agit là de symbiose, c'est-à-dire d'une association chronique. Cette permanence vient de ce que chaque organisme apporte à l'autre un ou plusieurs facteurs indispensables à sa survie et à sa reproduction. Pour peu que cet équilibre dynamique soit modifié, un des organismes en cause devient prédateur et l'autre proie; la réciprocité cesse et un type de parasitisme est créé. De sorte que la résistance aux parasites et aux maladies qu'ils provoquent — en particulier les mécanismes de l'immunité (phagocytose et production d'anticorps) — constituent des éléments importants de la régulation du milieu intérieur, de la vie libre.

L'utilisation des aliments

Voici donc, par quelque mécanisme que ce soit, les aliments réduits en molécules absorbables. Cette absorption se fait principalement par les cellules des parois de l'intestin grêle. Un processus doit permettre la répartition de ces molécules proprement alimentaires dans tout l'organisme pour que chaque cellule reçoive ses matériaux indispensables. Cette distribution s'effectue par la circulation générale, mais elle va être auparavant contrôlée par un grand centre de filtration qui est le foie. Là certaines molécules toxiques produites par la digestion (l'ammoniaque, par exemple) vont être retenues et transformées en produits non toxiques (l'urée, par exemple) avant d'être éliminées par voie rénale.

En somme, la machine digestive, chez l'homme, par exemple, reçoit des matériaux « bruts » qui passent par une première antichambre, la bouche, où ils sont surtout prétraités mécaniquement. Par un tunnel, l'œsophage, ils passent dans une autre antichambre, l'estomac, où ils subissent un prétraitement chimique; de là, ils passent dans la chambre de traitement, l'intestin grêle, où des agents actifs, des enzymes, mis en jeu sous l'influence de signaux mécaniques et chimiques provenant de la masse même en digestion, effectuent la dissociation des molécules protéiques, glucidiques et lipidiques qui forment la base des substances alimentaires.

Schéma de la circulation du sang de l'intestin grêle au foie et coupe schématique de la paroi de l'intestin où sont représentés dans les villosités les capillaires sanguins qui recueillent les substrats alimentaires autres que les graisses, collectées par les vaisseaux lymphatiques.



Certaines molécules intraitables ou insuffisamment traitées sont éliminées dans la « cloaca maxima » après un passage dans un grand tunnel, le côlon, où l'organisme récupérera encore quelques substances telles que l'eau qui y est pompée.

Les autres molécules sont prises en charge au niveau de « guichets » (cellules d'absorption) par des molécules-huissiers après que, très généralement, l'organisme a payé leur droit d'entrée sous forme d'énergie (phosphorylations), énergie qui est d'ailleurs en grande partie restituée au guichetier qui se trouve derrière les huis. Les molécules alimentaires sont alors transportées par des tuyauteries jusqu'au centre épurateur, le foie. La plupart des molécules seront alors distribuées dans les différentes canalisations de la circulation générale, distribution qui se fera très généralement accompagnée, ces molécules-substrats étant prises en charge par des molécules-portefaix (généralement des protéines) qui assurent transport et décharge. De la sorte les molécules alimentaires sont apportées aux cellules selon une stricte police et elles vont entrer alors dans un non moins strict enchaînement de transformations qui assurent fondamentalement les remplacements des matériaux constitutifs des cellules, le stockage et la fourniture d'énergie nécessaire aux différents tra-

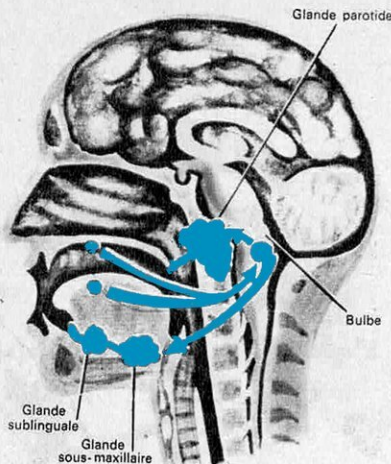
vaux domestiques chimiques, électriques et mécaniques, des cellules. Les déchets cellulaires formés des molécules hydrosolubles du circuit liquide sont éliminés par l'égout rénal.

Les canaux sanguins servent aussi à fournir, chez les aérobie, l'élément qui servira aux oxydations : l'oxygène. Cet oxygène est, pour la majeure partie, également pris en charge par une molécule-portefaix, l'hémoglobine, laquelle, s'étant déchargée de son fret-oxygène, peut transporter une partie du gaz carbonique au niveau du poumon où l'échange de fret gazeux se poursuit. L'eau respiratoire s'évacue par voie pulmonaire sous forme de vapeur d'eau et aussi, conjointement à l'eau alimentaire, par l'égout rénal. Ainsi poumon et rein sont couplés et effectuent notamment un travail d'excrétion.

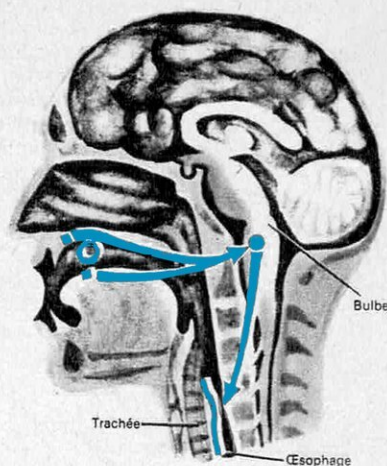
L'économie alimentaire comprend donc un concassage, une pulvérisation, un égout pour excréments solides, des guichets et des tunnels de réception, un épurateur, un égout en phase liquide. Ainsi, très remarquablement, pour que les substrats soient distribués aux cellules, il faut qu'ils passent par des centres d'épuration : le foie, le poumon (chez les mammifères), le rein.

Cette machinerie végétative exige pour son fonctionnement nécessaire et suffisant des

FONCTIONS VITALES ET ÉQUILIBRES FONCTIONNELS



Le réflexe de salivation et le réflexe de déglutition sont déclenchés par la présence d'aliments dans la bouche, l'excitation gagnant des centres nerveux situés



dans le bulbe, lesquels commandent respectivement la sécrétion des glandes salivaires et la contraction des muscles du pharynx pour l'admission des aliments dans l'œsophage.

réseaux de communication qui sont constitués par le système nerveux végétatif et aussi par des hormones provenant des glandes endocrines.

La régulation du métabolisme fondamental

On voit donc qu'un être vivant est un être qui, fondamentalement, se nourrit; toute sa vie végétative revient à cette fonction de nutrition qui groupe, chez l'homme notamment, les fonctions circulatoires, ventilatoires, hépatiques, rénales, glandulaires exocrines. C'est la vie « terre à terre ». Pourtant le métabolisme sous-tend toutes les autres fonctions, celles de reproduction et celles de comportement, de psychisme.

Ces trois grandes propriétés de la matière vivante : nerveuse, nutritive, reproductrice, expriment la trinité psyché-soma-germen. Ces trois groupements de fonctions sont d'ailleurs intimement liés les uns aux autres dans l'entité fonctionnelle qu'est un organisme; mais fondamentalement, la vie peut n'être que végétative. A preuve cette vie des bactéries réduites à la passivité ou à l'activité végétative, comme on voudra, où le comportement résulte exclusivement de liaisons métaboliques et physico-chimiques entre le milieu intérieur et le milieu extérieur. L'homme même peut vivre, sans plus rien d'un homme certes, mais vivre — exister — sans système d'intégration consciente, mentalement et génétiquement débile et se nourrissant... Isolé dans la nature, un tel « mutant » ne tarderait pas à devenir une proie facile et à disparaître en conséquence.

Ce métabolisme fondamental est assuré par des réactions catalysées par des enzymes. Ces réactions sont limitées, c'est-à-dire *régulées* principalement par suite du caractère inhibiteur des produits de réaction : si $A + B \rightarrow C$, avec intervention de l'enzyme particulier nécessaire, l'accumulation de C fera que la réaction sera freinée, puis stoppée et éventuellement renversée, $C \rightarrow A + B$ avec intervention du même enzyme, soit, au total : $A + B \rightleftharpoons C$.

Cette réaction d'équilibre est l'expression la plus élémentaire de la régulation du milieu vivant; elle exprime en somme le principe d'action et de réaction. Ici nous avons affaire à un *réflexe moléculaire* simple, métabolique, avec des stimuli A et B, l'enzyme comme centre, l'action motrice C. Étendus à la multiplicité des réactions qui se manifestent dans une même cellule, de tels processus prennent un caractère homéostasique très précis; ils constituent d'ailleurs pratiquement les seules expressions réflexes chez les êtres unicellulaires les plus simples comme les bactéries. On voit déjà que la notion de réflexe ne doit pas seulement être comprise dans le cadre du système nerveux. Les réactions enzymatiques s'intriquent d'une façon telle que, dans une chaîne métabolique, le produit d'une réaction est substrat de la réaction suivante, et ceci jusqu'à ce que ne se trouvent plus d'enzymes capables d'utiliser un produit qui devient alors toxique et qui doit de toute nécessité être éliminé.

De plus, des chaînes métaboliques entières s'entrecoupent au niveau de certains substrats. L'acide pyruvique, par exemple, provient de

la dégradation (catabolisme) des glucides et aussi de celui des lipides par le détour de l'acétone et de son oxydation, de sorte que, grâce à la réversibilité de certaines réactions enzymatiques, la cellule peut fabriquer des glucides à partir des lipides; une molécule comme l'acide pyruvique constitue donc un point singulier dans le métabolisme. C'est un point d'*interconversion*, c'est-à-dire éventuellement de suppléance.

Autrement dit, la cellule — considérée comme unité vivante — a plus d'un tour dans son sac pour assurer sa survie, plus d'un moyen d'homéostasie. Ceci est d'autant plus marqué qu'il existe de très nombreux points d'interconversion.

Carrefours moléculaires et convergences métaboliques

Cette *convergence* de chaînes — lignées — métaboliques distinctes, qui fait qu'une molécule d'un type déterminé peut provenir d'un régime « équivoque », mais analysable à l'aide de traceurs radioactifs, nous amène à considérer que *des causes différentes peuvent conduire au même effet*.

On en trouve un exemple remarquable dans le catabolisme des protéines d'une part, et des composés puriques (dérivés nucléiques) d'autre part. En effet, chez l'homme, le catabolisme protidique a pour terme l'urée et le catabolisme purique y a pour terme l'acide urique. Or le catabolisme protidique chez les oiseaux a pour terme l'acide urique, et le catabolisme purique chez les batraciens a pour terme l'urée... Ainsi les mêmes substances de déchet peuvent provenir de chaînes cataboliques distinctes et ceci, bien mieux, dans des organismes *génétiqument* très différents.

On peut considérer que la présence d'urée et celle d'acide urique dans l'urine sont des *caractères externes* tout comme la forme des êtres vivants. Or on connaît précisément des animaux de lignées totalement distinctes qui présentent des convergences morphologiques : ainsi les mammifères marins sont pisciformes, ainsi l'œil des mollusques céphalopodes ressemble à l'œil des vertébrés, etc. On doit alors se demander si ces caractères externes qui définissent la convergence morphologique ne procèdent pas aussi de processus cryptiques totalement distincts. S'il en était ainsi tomberait un des arguments les plus forts qui mettent en difficulté le néo-darwinisme, puisque les anti-darwiniens soutiennent qu'il est hautement improbable que des équipements génétiques très différents puissent produire des réalisations semblables, voire identiques.

Développons quelque peu notre hypothèse : les glucides (sucres) sont les aliments

préférentiels des mammifères à qui ils fournissent rapidement de l'énergie. Si les sucres manquent (dans le jeûne) ou s'ils existent mais sont inutilisables par l'organisme (dans le diabète sucré), alors ce sont les lipides que l'organisme va utiliser. Mais l'oxydation des corps gras se fait incomplètement et il se forme ainsi des composés cétoniques — comme l'acétone — que l'on trouve alors en grandes quantités dans le sang et l'urine. Or l'acétone peut être métabolisée, d'une part en donnant directement de l'acide pyruvique, d'autre part en en donnant indirectement en passant par le propanediol; dans les deux cas, à partir de cet acide pyruvique, il peut se synthétiser du glycogène qui, à son tour, pourra donner des sucres libres. Autrement dit, dans les états de jeûne bénin, par une chaîne de conversions moléculaires, le taux de glucides se maintient. Nous avons affaire ici à une conversion lipides → glucides, mais on connaît des conversions inverses et aussi des conversions protéines → glucides, etc. Dans de telles réactions il se forme des molécules d'un type à partir des molécules d'un autre type. Ces processus constituent des réactions liées, qui sont régulatrices dans la mesure où, par suite d'une contrainte s'exerçant dans un sens (stimulus), le métabolisme, à partir d'un carrefour moléculaire, emprunte une certaine voie, la réaction exprimant alors un réflexe métabolique. Mais, on le voit, il y a plus : ces interconversions moléculaires impliquent des *convergences métaboliques*. Ici, la « forme » pyruvique est caractère médiateur (caché); là, l'urée ou l'acide urique excrétés ou tel caractère morphologique sont caractères plus immédiats, directement apparents. La notion de caractère médiateur ou immédiat est d'ailleurs accessoire et ce qui vient d'être dit exprime un aspect général de la plasticité de la matière vivante.

Efforçons-nous maintenant de mettre en évidence les grands moyens de régulation.

Trois types de réflexes dans l'équilibration fonctionnelle

Nous venons de voir qu'il existe des réflexes métaboliques qui peuvent être considérés en eux-mêmes; les éléments des réflexes sont ici des molécules ou leur absence.

Mais la notion de réflexe a communément une base nerveuse. Dans ce cas, les éléments des messages sensitivo-moteurs sont des *potentiels d'action* qui transitent le long d'éléments cellulaires spécialisés — les neurones — plus particulièrement le long des câbles de liaisons de ces neurones ou axones. Ces potentiels d'action résultent, en gros, de dépolarisations transitoires plus ou moins brèves de l'interface

FONCTIONS VITALES ET ÉQUILIBRES FONCTIONNELS

cellule — milieu externe, interface nommée génériquement membrane, la face externe passant d'une charge positive à une charge négative.

En fait, ce ne sont pas seulement les tissus excitables qui sont polarisés électriquement; toutes les cellules vivantes sont ainsi polarisées et on peut dire que cette polarisation « de repos » (« plus » à l'extérieur, « moins » à l'intérieur) est une caractéristique de la vie parce qu'elle traduit l'existence d'un métabolisme cellulaire permettant le maintien de cette polarisation. En effet, la mort d'une cellule est caractérisée par sa dépolarisation irréversible, de sorte que la production d'un potentiel d'action pourrait être considérée comme une « mort » réversible et rapide d'une zone limitée de la cellule. Dans cette optique, tout se passerait comme si, au moment où se déclenche cette dépolarisation membranaire, les métabolismes qui sous-tendent la polarisation de repos sont transitoirement inhibés.

Quoi qu'il en soit, si toutes les cellules vivantes sont polarisées, certaines se sont trouvées engagées dans une spécialisation morphologique et fonctionnelle qui fait qu'elles constituent précisément des éléments excitables. Il en va ainsi des muscles — comme le biceps ou le cœur —, ainsi des nerfs. Dans ces structures excitables, les potentiels d'action se propagent selon un certain rythme et une certaine amplitude qui sont caractéristiques de la structure considérée et des stimulus qui l'activent.

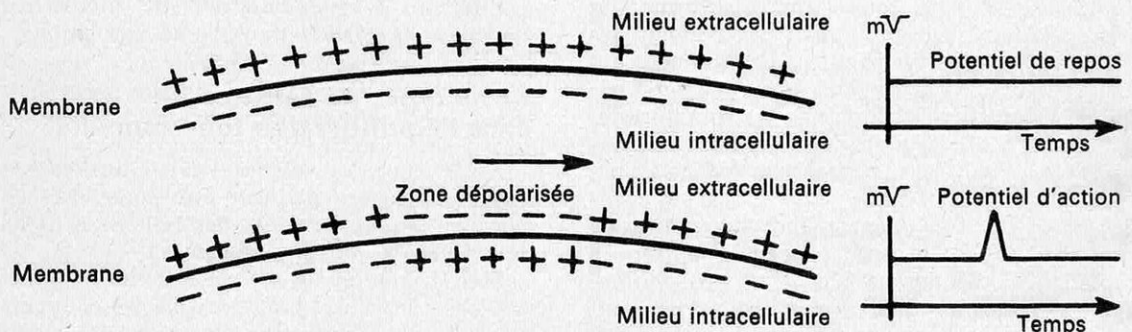
En ce qui concerne les muscles, il s'agit d'éléments excitables à « vocation » contractile, et celle-ci est prédominante. Dans le cœur, par exemple, l'onde de dépolarisation issue du centre de commande de l'automatisme, situé chez l'homme dans l'oreillette

droite (nœud de Keith et Flack), induit au cours de sa propagation la contraction du cœur. Le signal « potentiel d'action » possède donc en l'occurrence un rôle moteur.

Dans les nerfs, la spécialisation de la transmission d'information par potentiels d'action est plus poussée et le message ne pourra être « compris » par le centre auquel il parvient que s'il est codé, codage qui se fait en fréquence et amplitude. Ce centre nerveux est constitué, au plus simple, par une jonction (synapse) entre deux neurones.

Pour comprendre son fonctionnement de base, il faut se représenter que le passage d'un train de potentiels de la fibre d'amenée à la fibre de départ exigera un certain temps et que le délai dépendra de la structure de la synapse considérée et de la fréquence et de l'amplitude des messages, cette articulation synaptique constituant ainsi un filtre plus ou moins sélectif. Un réflexe pourra s'irradier en mettant en jeu plusieurs synapses et les réactions, motrices par exemple, qui en découleront intéresseront alors un plus grand nombre de secteurs. C'est le cas des réflexes de la moelle épinière (réflexes spinaux) que l'on met classiquement en évidence depuis Pflüger avec la grenouille que l'on a privée de son encéphale pour que l'inhibition que développe l'encéphale sur la moelle épinière soit éliminée et que les réflexes spinaux se révèlent en conséquence beaucoup mieux. Ainsi, en stimulant avec un certain courant un doigt de la patte postérieure, on obtiendra la contraction de toute la patte; pour un courant plus fort, on peut obtenir la contraction des deux pattes postérieures (irradiation réflexe).

Mais il existe encore un troisième type de réflexe où les messagers cette fois sont des hormones. Il s'agit encore — puisque les hor-



L'interface cellule-milieu extérieur est normalement polarisée au repos, « plus » à l'extérieur, « moins » à l'intérieur. Dans un nerf, une excitation se traduit par une dépolarisation provisoire qui transite tout le long de l'élément (axone) : c'est le « potentiel d'action ».

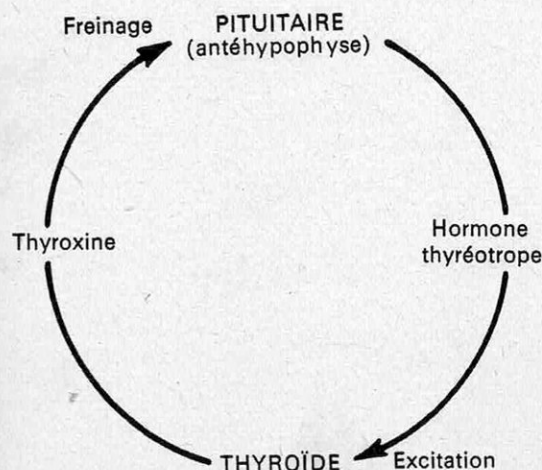
mones sont des molécules — de réflexes moléculaires, mais qui ne sont pas exactement comparables aux réflexes moléculaires du métabolisme cellulaire. Ces réflexes hormonaux règlent certains métabolismes à distance, comme le font d'ailleurs certains réflexes nerveux. Dans ce cas, une structure, endocrine ou autre, est stimulée.

Prenons le cas plus facilement concrétisable de l'excitation d'une glande endocrine : celle-ci va libérer une hormone (elle peut en libérer plusieurs) et, cette fois-ci, ce messenger va transiter non pas par des voies spécifiques (comme les nerfs dans le cas des potentiels d'action), mais par des voies non-spécifiques, humorales, c'est-à-dire le sang, la lymphe, voire même le liquide céphalo-rachidien, c'est-à-dire par le milieu intérieur. (Notons que cette voie sécrétoire non-spécifique peut constituer le moyen de distinguer une glande endocrine d'une glande exocrine car celle-ci possède toujours un canal excréteur différencié.) Ce messenger chimique va ainsi se distribuer dans *tout* l'organisme et il n'agira que là où il trouvera des molécules ayant une certaine affinité *chimique* pour lui et qui constituent proprement des molécules réceptrices. C'est le cas, par exemple, des molécules de thyroxine, provenant de la thyroïde, qui agissent au niveau des réactions intracellulaires où interviennent des composés phosphorés et des oxydations dont le rôle est essentiel dans le métabolisme énergétique.

Un tel phénomène exprime une action directe ou, si l'on veut, une branche du réflexe hormonal; la plupart du temps il y a action indirecte, réflexe, c'est-à-dire que ce messenger endocrinien ira stimuler — se combiner à — des molécules réceptrices placées dans une autre glande endocrine, de sorte que cette

dernière libérera à son tour une (ou plusieurs) hormone qui pourra elle-même agir directement ou indirectement. Dans le cas le plus simple, nous avons donc une voie sensitive (centripète), un centre (une glande endocrine) et une voie motrice (centrifuge). La souplesse de ce système est telle qu'une altération dans la concentration d'une substance même non-hormonale dans le milieu intérieur (par exemple le chlorure de sodium) pourra jouer le rôle de messenger centripète. De sorte que, dans de tels réflexes, l'agent d'incitation peut être hormonal, moléculaire ou non-moléculaire comme un potentiel d'action. Dans ce dernier cas il s'agit d'un *réflexe neuro-hormonal*, ce qui étend encore considérablement, on s'en doute, les capacités de régulation homéostatiques.

Très généralement l'ensemble hypophyso-pituitaire, situé à la base de l'encéphale, joue le rôle de centre. En fait, cet ensemble fait partie d'un complexe anatomo-physiologique nommé hypothalamo - hypophyso - pituitaire. C'est là le *cerveau végétatif*. Or l'hypothalamus est une structure nerveuse, mais qui détient par ailleurs des propriétés sécrétoires très remarquables (neuro-sécrétion) qui font qu'à partir de noyaux hypothalamiques s'écoulent des granules, en particulier vers l'hypophyse proprement dite (posthypophyse) où ces sécrétions se concentrent. Par ailleurs, de par sa position dans l'encéphale, l'hypothalamus est en liaison avec le thalamus et avec le cortex cérébral, plus particulièrement avec un ensemble de circonvolutions et de différenciations qui constituent le *cerveau viscéral*, évolutivement plus ancien que le cortex qui est le centre des intégrations les plus élevées. On conçoit dès lors qu'une excitation *nerveuse* atteignant l'hypothalamus pourra libérer des



Un exemple caractéristique de réflexe hormonal avec régulation par rétroaction. Une des hormones sécrétées par l'antéhypophyse est la thyroïdienne, qui agit sur la thyroïde pour lui faire sécréter la thyroxine, importante hormone contrôlant le métabolisme cellulaire. Mais lorsqu'il y a dans le sang un excès de thyroxine, celle-ci freine la production de l'antéhypophyse. L'équilibre se trouve ainsi assuré par un mécanisme de « feed-back ».

FONCTIONS VITALES ET ÉQUILIBRES FONCTIONNELS

hormones (ces hormones vont notamment régler le métabolisme de l'eau, donc un aspect fondamental du milieu intérieur). Nous avons alors affaire typiquement à un réflexe neuro-hormonal.

Pour s'en tenir à des réflexes mettant en jeu des hormones du cerveau végétatif, on peut considérer le circuit thyroïde → thyroxine → pituitaire : s'il y a trop de thyroxine, la pituitaire restreint la sécrétion de son hormone (la thyrotrope) qui excite la sécrétion de thyroxine. C'est là une *rétroaction*. L'homéostasie est le résultat d'antagonismes et de synergies de ce type. *C'est l'ensemble de ces réflexes métaboliques, hormonaux et nerveux, qui détermine l'état physiologique.*

Le « stress »

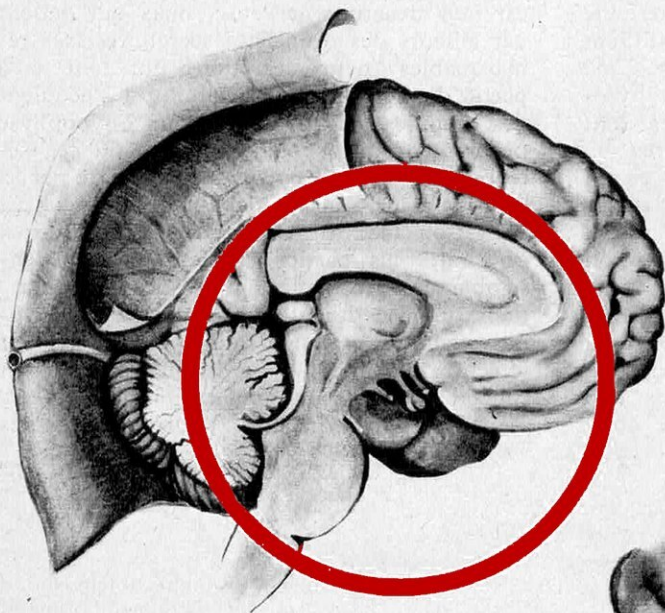
Il peut toutefois y avoir des réactions qui dépassent le « but » homéostatique, des réflexes exagérés et nuisibles. C'est ce qu'il

advient dans les états de tension physiologique que l'on nomme habituellement « stress ». Ces réactions se développent lorsque l'organisme est soumis à des agressions ou à des déséquilibres violents. C'est une crise qui survient, par exemple, après un traumatisme. Les réactions sont alors tellement aiguës et multiples qu'elles font fléchir l'homéostasie, pouvant même déterminer la mort.

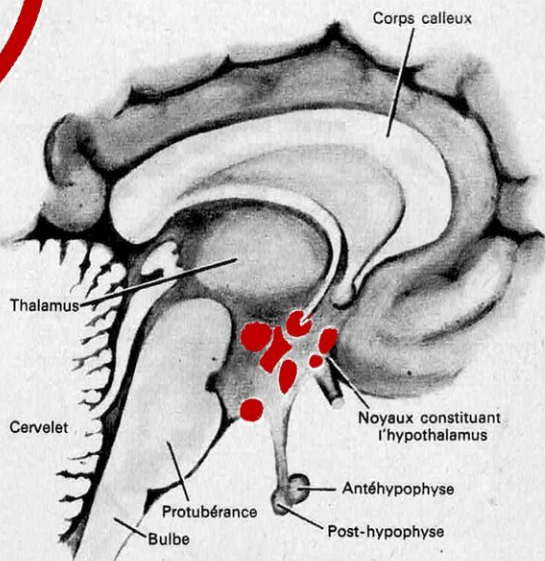
La vie est faite de luttes contre des déséquilibres qui peuvent atteindre la qualité d'agressions. En particulier, dans l'accélération du rythme de vie de la civilisation industrielle, l'homme se trouve aux prises avec une multitude de tels chocs. C'est ainsi que se développent les « maladies de civilisation ».

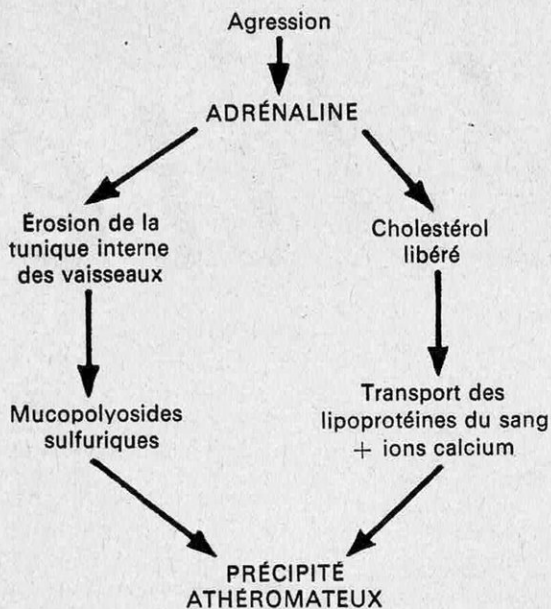
Si la régulation du milieu intérieur est la condition de toute vie libre, on voit que le « stress » est une condition de sujétion. Saura-on le maîtriser ?

Professeur B. RYBAK

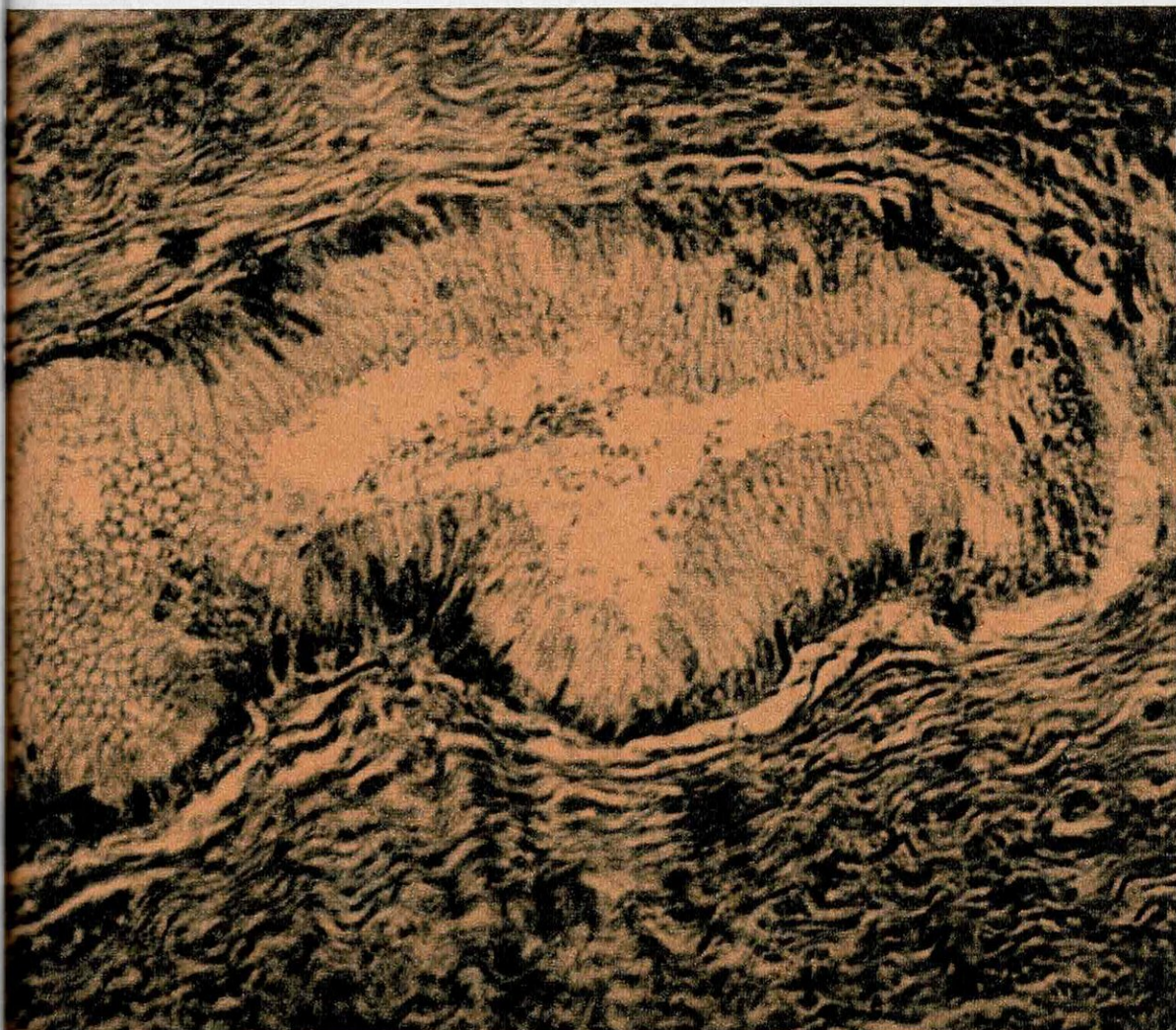


Coupes de la base
de l'encéphale montrant
en particulier
le complexe
hypothalamus-hypophyse.





L'athérosclérose semble être due à la libération trop répétée et en trop grande abondance d'adrénaline — hormone de pointe — du fait des « agressions » de la vie courante. Cette libération provoque une augmentation du taux sanguin de cholestérol et une érosion de la tunique interne des vaisseaux avec mise en évidence de polyosides sulfuriques. Ceux-ci, en présence des ions calcium du sang, vont se combiner avec le cholestérol transporté par des lipoprotéines sanguines et former un dépôt athéromateux qui peut, comme sur la photographie ci-dessous de la coupe d'une artère, arriver à obstruer sa lumière presque complètement.



l'hérédité

On s'étonne trop, disait Madame de Genlis, de ce que l'on voit rarement et pas assez de ce que l'on voit tous les jours ». Il est remarquable que nous ne nous étonnions pas davantage devant ce phénomène qu'est l'hérédité. Que d'un chêne naisse un chêne, d'une souris une souris, d'un homme un homme, cela ne nous surprend guère. Qu'un enfant ressemble à son père ou à sa mère, ou encore à l'un de ses lointains ascendants, certes nous le remarquons, mais sans nous demander par quel mécanisme un tel phénomène peut se produire et se répéter.

Les anciens avaient noté déjà la reproduction de certaines particularités dans une famille et leur transmission directe d'un ascendant à ses descendants. Ils avaient relevé aussi qu'elles se retrouvaient quelquefois chez des enfants dont les parents en étaient dépourvus et parlaient de « résurgence » ou d'« atavisme ».

En réalité, le mécanisme par lequel se transmettent les caractères, qu'ils soient normaux ou pathologiques, est resté longtemps inconnu. Certains observateurs à l'esprit pénétrant avaient soupçonné cependant des faits qui ne devaient être établis que plus tard. Au milieu du XVIII^e siècle, à l'époque où Buffon écrivait son *Histoire naturelle* et où Réaumur découvrait le monde des insectes, Pierre-Louis Moreau de Maupertuis, repoussant la théorie traditionnelle du « mélange des sangs », admettait que l'hérédité est supportée par des « particules » provenant du père et de la mère ; il avançait que celles de ces particules dont l'action est similaire s'apparient et que, dans chaque paire, l'une ou l'autre peut avoir une action prépondérante. Maupertuis soutenait aussi que l'un de ces éléments ainsi hérités permet à un caractère d'être transmis à partir d'ancêtres lointains, par des parents ne possédant pas ce caractère.

Allant plus loin, Maupertuis soupçonnait que certaines de ces particules peuvent s'altérer fortuitement et donner naissance à des caractères nouveaux susceptibles de créer des espèces nouvelles, si le jeu de la sélection le permet. Ainsi, Maupertuis concevait déjà les grands principes de la génétique.

Dans un travail sur les hybrides du règne végétal, qui parut en 1863, un autre précurseur, le biologiste français Charles Naudin, concevait la disjonction des caractères parentaux dans les cellules de l'hybride.

Mais c'est Johann Mendel, un moine qui cultivait des pois dans le jardin de son couvent morave, qui est le véritable créateur de la science de l'hérédité, la *génétique*. Son mémoire, publié en 1865 dans le Bulletin de la société des Sciences naturelles de Brunn, n'eut, il est vrai, aucun écho. Pendant près d'un demi-siècle, les lois qu'il avait découvertes, et qui portent à juste titre son nom, furent oubliées. C'est seulement en 1901 que trois biologistes, Correns, Tschermak et de Vries, « redécouvrirent » simultanément les lois de Mendel.

Dans le même temps, Weismann, reprenant et complétant la théorie darwinienne, démontrait que le transformisme n'est pas une évolution continue mais dépend de *mutations* brusques chez des individus sur lesquels s'exerce ensuite le pouvoir sélectif du milieu.

A ce tournant du siècle, d'autres progrès avaient déjà été enregistrés. L'aspect particulier que prend le noyau de la cellule au moment de sa division, l'identification des chromosomes, leur forme de bâtonnets, leur colorabilité particulière, tout cela avait été reconnu. Désormais, il était possible de comprendre et d'expliquer les lois énoncées par Mendel.

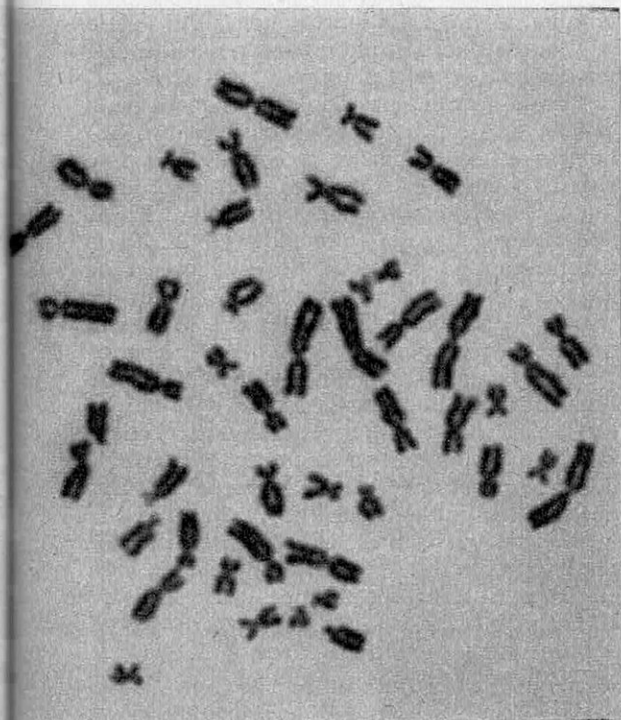
Dès 1903, Lucien Cuénot, expérimentant sur la souris, établit définitivement que ces lois ne s'appliquent pas seulement aux végétaux et aux insectes, mais aussi aux mammifères, et qu'elles sont des lois générales pour les espèces vivantes.

C'est vers 1910 que le zoologiste américain Thomas Hunt Morgan commença des recherches sur l'hérédité qui devaient apporter une véritable révolution dans la biologie. Ses succès extraordinaires furent dus, pour une part, à l'emploi de méthodes précises, la statistique et l'observation microscopique directe, d'autre part à l'utilisation de *Drosophila melanogaster*, un insecte communément désigné sous le nom de *mouche du vinaigre*, qui convenait particulièrement à ces recherches.

Les travaux de T.H. Morgan permirent d'affirmer que les gènes, porteurs des caractères héréditaires, sont placés en série linéaire tout au long du chromosome. Ils montrèrent que la ségrégation des caractères mendéliens est commandée par la ségrégation des gènes et que, par un phénomène d'enjambement désigné sous le nom de « crossing over », les chromosomes sont capables d'échanger des segments, c'est-à-dire, en fait, de procéder à des échanges de gènes.

La pathologie humaine ne devait pas tarder à profiter de ces progrès. Au début du siècle, un observateur remarquable, Francis Galton, insistait déjà sur le rôle respectif de la « nature » et de la « nurture », de l'hérédité et du milieu ambiant. A peu près à la même époque, un autre Anglais, Archibald Garrod, montrait le premier exemple de ces « erreurs innées du métabolisme », dont nous connaissons aujourd'hui l'importance dans la pathologie humaine.

Plus récemment, des améliorations d'ordre technique ont permis de préciser le nombre et la forme des chromosomes. Nous savons désormais les reconnaître, les distinguer les uns des autres; nous pouvons les photographier. Il est aujourd'hui établi qu'un certain nombre d'anomalies malformatives sont dues à une aberration qui ne porte pas seulement sur cet élément de très petite taille qu'est le gène, mais sur un chromosome tout entier.



Les 46 chromosomes de l'espèce humaine.

Ainsi, en moins de cent ans, la connaissance des maladies héréditaires a fait des progrès surprenants. Chose paradoxale, nous en savons moins aujourd'hui sur la transmission des caractères normaux que sur celle des « malfaçons ». C'est que l'héritage de ces caractères, taille, poids, formes du corps, particularités de l'intelligence, ne s'opère pas d'une façon simple comme celui de beaucoup d'anomalies. Ils sont sous la dépendance de plusieurs gènes. Les généticiens parlent ici d'une transmission « multifactorielle ».

Chromosomes et gènes

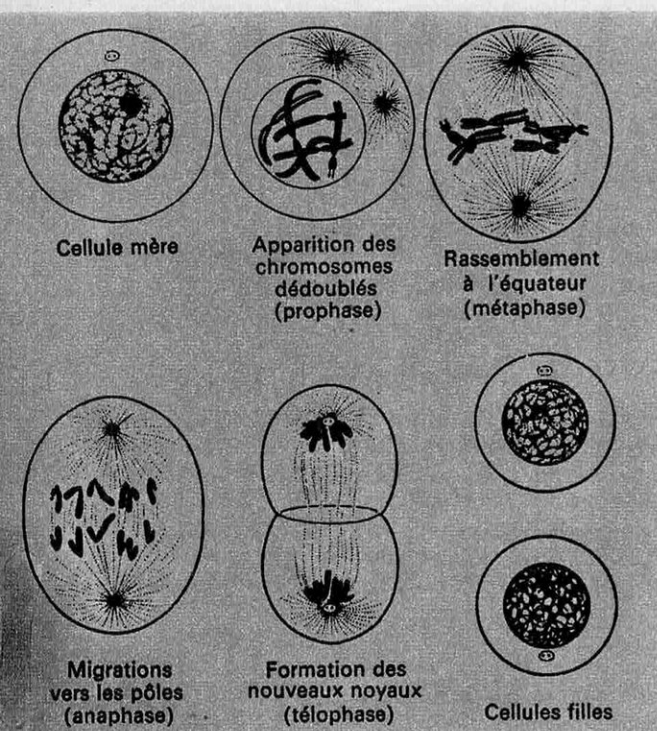
Nous savons aujourd'hui que les caractères héréditaires, ces « manières d'être corporelles et mentales », viennent pour moitié de la cellule mâle ou spermatozoïde, et pour moitié de la cellule femelle ou ovule. C'est la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde qui produit cet œuf dont la division a pour résultat le développement de l'individu.

On a vu que toutes les cellules comportent, entouré d'une substance fondamentale, ou cytoplasme, un noyau qui est la partie véritablement active de cette cellule. Le noyau est fait d'une substance particulière, dite chromatine (khrôma, couleur) parce qu'elle prend avec sélection certains colorants; cette chromatine est formée en réalité d'un certain nombre d'éléments, les chromosomes, visibles seulement à certaines phases de la division cellulaire.

Ce sont des sortes de bâtonnets dont le nombre est variable pour chaque espèce animale et qui se correspondent deux à deux; on en compte quatre paires chez la drosophile, vingt-trois chez l'homme.

Tout au long des chromosomes sont disposées, en série linéaire, des unités qui portent le nom de gènes. Qu'est-ce qu'un gène? Les biologistes se le représentent comme une molécule qui occupe en un point du chromosome une position fixe, désignée sous le nom de *locus* en terminologie génétique. Au moment d'une division cellulaire ordinaire (mitose), chaque chromosome se divise dans le sens longitudinal et les gènes qu'il porte se divisent eux aussi. Chaque cellule fille reçoit ainsi 46 chromosomes et comporte donc un assortiment complet de gènes répartis entre les chromosomes et disposés sur eux de manière rigoureusement identique à ceux de la cellule mère.

Les chromosomes ne sont autre chose que des rubans d'acide désoxyribonucléique ou ADN (dans la terminologie internationale, DNA, *desoxyribonucleic acid*). Cet acide désoxyribonucléique est un polymère à longue chaîne qui, dans le schéma proposé par J.B. Watson et F.H.C. Crick, est constitué par une double



La division cellulaire normale, ou mitose, suit une séquence immuable. A la prophase, la chromatine du noyau se condense et les chromosomes apparaissent, déjà fissurés longitudinalement; les centrioles se séparent et s'entourent d'une formation rayonnée (aster); enfin, membrane nucléaire et nucléole disparaissent. A la métaphase, les chromosomes se placent à l'équateur du fuseau joignant les asters. Puis, à l'anaphase, les moitiés de chromosomes se séparent et émigrent d'un mouvement d'ensemble vers les pôles. La migration s'achève à la télophase et les chromosomes s'estompent tandis que les nouveaux noyaux constituent leur membrane. Le cytoplasme se clive et les deux cellules filles s'individualisent.

C'est aux Français Jacques Monod, Francois Jacob et André Lwoff qu'a été décerné le Prix Nobel 1965 de Médecine et Physiologie pour leurs découvertes sur le transfert de l'information génétique au cours de la synthèse des protéines cellulaires

hélice enroulée autour d'un axe imaginaire; chaque hélice est formée de molécules alternées de phosphate et d'un sucre, le désoxyribose, auquel est attachée l'une des quatre bases: adénine, guanine, cytosine, thymine; ces bases sont unies deux à deux, d'une hélice à l'autre, par des liaisons hydrogène, l'adénine correspondant toujours à la cytosine et la guanine à la thymine, ou inversement.

Les segments de DNA que sont les gènes possèdent deux propriétés essentielles, celle de se reproduire et celle de synthétiser ces molécules spécifiques que sont les protéines.

La reproduction du gène s'opérerait de la façon suivante. Lorsque les deux hélices se séparent, par rupture des liaisons hydrogène entre leurs bases respectives, chacune d'elles tire du milieu qui la baigne les éléments nécessaires à la reconstitution de l'autre. Ainsi le segment thymine-guanine-cytosine, par exemple, de l'une des hélices reconstitue le segment complémentaire adénine-cytosine-guanine, tandis que le segment correspondant de l'autre hélice, adénine-cytosine-guanine, reconstitue le chaînon thymine-guanine-cytosine. Ainsi se trouvent reconstruites les hélices doubles.

L'autre fonction capitale du gène est la construction des protéines qui sont caractéristiques de l'espèce. On sait que les protéines sont des molécules extrêmement complexes qui résultent de l'agencement, dans un ordre déterminé, de corps plus simples, les acides aminés, au nombre de vingt. Ce sont les gènes qui ont la mission de fixer la combinaison des acides qui fournit telle ou telle protéine.

Dans le cytoplasme cellulaire, le corps de la cellule, on ne trouve pas d'acide désoxyribonucléique comme dans le noyau, mais une autre substance, l'acide ribonucléique ou ARN (dans la terminologie internationale, RNA, *ribonucleic acid*), qui diffère du DNA par la substitution du ribose au désoxyribose et de l'uracile à la thymine. On admet, depuis les travaux de J. Monod, F. Jacob et E.L. Wollman, que des « messagers » formés d'acide ribonucléique viennent « cueillir » en quelque sorte l'information au contact du DNA du noyau pour la transmettre, sous la forme d'un « code », aux centres où s'édifient les protéines, en particulier les ribosomes, particules intracellulaires où le RNA semble concentré.

Ce code paraît bien avoir été déchiffré. Il semble être composé de trois bases capables, en se combinant, de former des « triplets » commandant la nature et la séquence des acides aminés d'une protéine. Remarquons, en passant, qu'un « doublet » de deux des quatre bases ne permettrait que seize combinaisons (4×4). Un « triplet » permet soixante-quatre combinaisons ($4 \times 4 \times 4$), alors que vingt

seulement sont nécessaires. Les spécialistes disent que le code est « dégénéré », en ce sens qu'un acide aminé déterminé peut être « codé » par plusieurs combinaisons de trois bases et non par une seule.

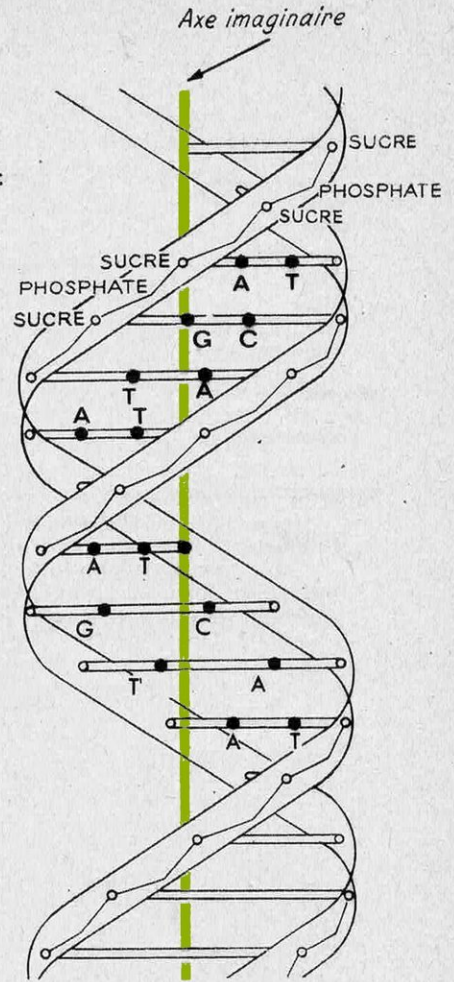
Des chromosomes à l'hérédité

Ce mécanisme explique que les cellules qui se multiplient par simple division (mitose) sont toujours identiques et comptent les mêmes molécules protidiques. Mais il existe un autre mode de division cellulaire (méiose), d'un intérêt particulier pour le généticien, car il aboutit aux cellules reproductrices ou gamètes. Cette division est dite réductrice car chaque cellule fille reçoit, non plus les 23 paires chromosomiques, mais un chromosome seulement de chaque paire, de sorte qu'elle n'en possède plus qu'un jeu réduit de moitié.

Dans l'espèce humaine, par exemple, spermatozoïde et ovule n'ont que 23 chromosomes au lieu de 46; c'est la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde qui rétablira le nombre normal. Or, au cours d'une phase préparatoire de la méiose, les chromosomes de chaque paire se sont étroitement accolés et ont pu échanger des gènes, voire des fragments entiers de leurs chaînes de gènes, par le mécanisme du « crossing over » auquel nous avons fait allusion plus haut; le stock des gènes se trouve ainsi modifié dans sa répartition entre les deux chromosomes d'une paire. Là encore, le mécanisme chromosomique explique les modalités de la transmission des différents caractères dont l'ensemble constitue le patrimoine héréditaire d'une génération à la génération suivante.

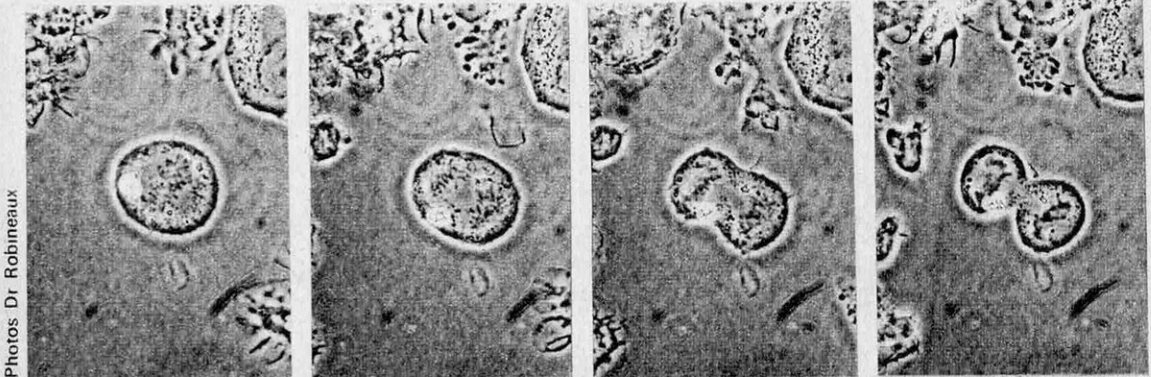
Ce mécanisme explique enfin comment une modification d'ordre physico-chimique, une *mutation*, portant sur un gène, est capable d'aboutir à la construction d'une cellule ou d'un tissu anormal, et pourquoi cette anomalie se transmet héréditairement.

Modèle de Watson et Crick représentant la molécule de DNA.



Une division cellulaire dans un lymphocyte observé au microscope.

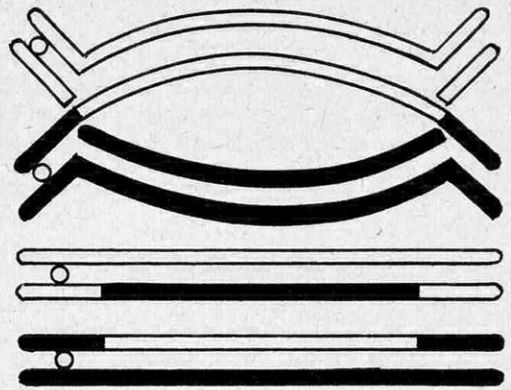
On peut suivre les déplacements des chromosomes. Sur le dernier cliché, ils se fondent en deux nouvelles masses de chromatine, formant les noyaux des cellules filles en voie de séparation.



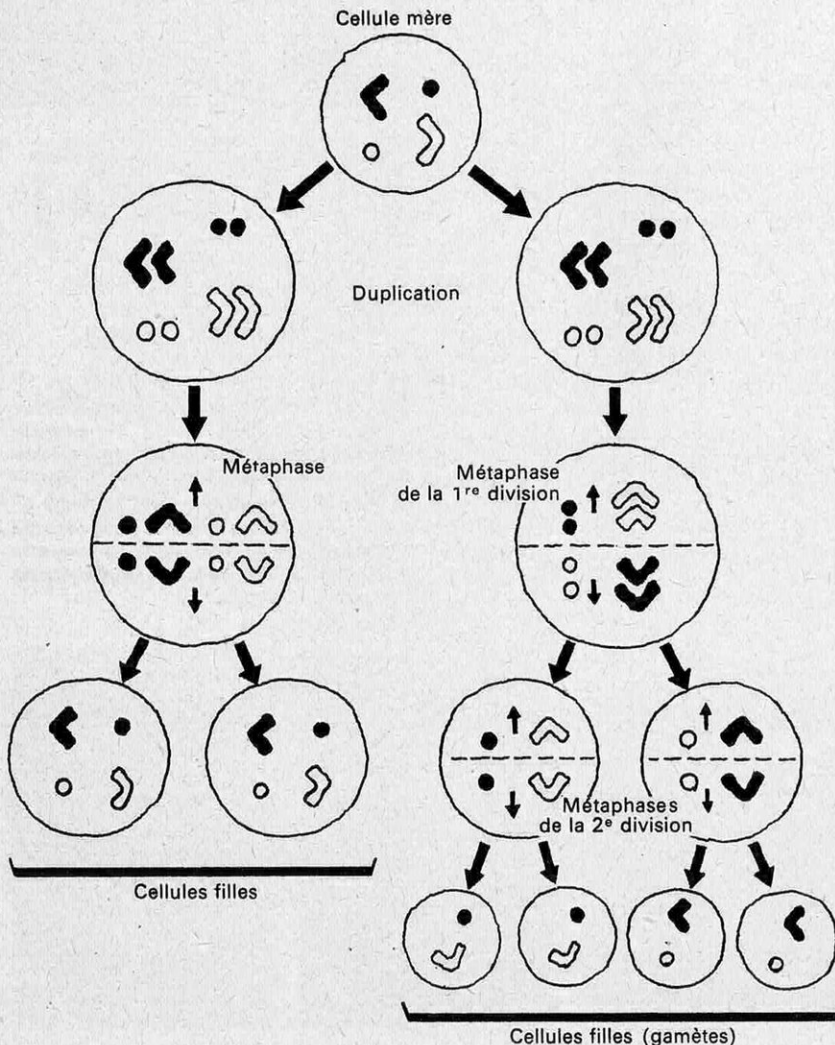
Photos Dr Robineaux



Schéma d'un fragment de molécule de DNA.
 La succession des bases dans le sens vertical est arbitraire, mais leur appariement dans le sens horizontal est obligatoire : thymine face à adénine, guanine face à cytosine et inversement.



A la prophase de la division réductrice ou méiose, les chromosomes homologues appariés peuvent, à la suite de ruptures locales, échanger certains de leurs segments. La distribution des gènes s'en trouvera bouleversée. C'est le phénomène de « crossing-over » que l'on a schématisé ici entre deux chromosomes colorés arbitrairement en blanc et en noir.



Représentation schématique de la mitose et de la méiose.
 La cellule mère est ici supposée dotée de deux jeux de chromosomes seulement. Après duplication, ils s'alignent différemment dans la métaphase, de sorte qu'après division, la mitose donne deux noyaux semblables à celui de la cellule mère, tandis que la méiose donne des noyaux dissemblables comportant chacun un seul jeu de chromosomes dédoublés. Une deuxième division livre les gamètes dont le nombre des chromosomes est moitié de celui de la cellule mère (réduction chromosomique).

Un certain nombre de différences organiques dépendent de l'état d'un seul gène. Dans le cas particulier de ces caractères qui sont dits *caractères-unités* ou *caractères mendéliens*, parce que Mendel en a le premier étudié la transmission, les faits d'hérédité se présentent avec une simplicité schématique, car la distribution du caractère suit régulièrement celle du gène. C'est l'hérédité *monomérique*, dite encore hérédité *unifactorielle*.

Définissons encore un certain nombre de termes couramment utilisés en génétique. Un gène déterminé peut exister sur l'un et l'autre chromosome de la paire qui est en jeu dans un cas particulier; on dit alors que le sujet est *homozygote* pour le gène ou pour le caractère en question.

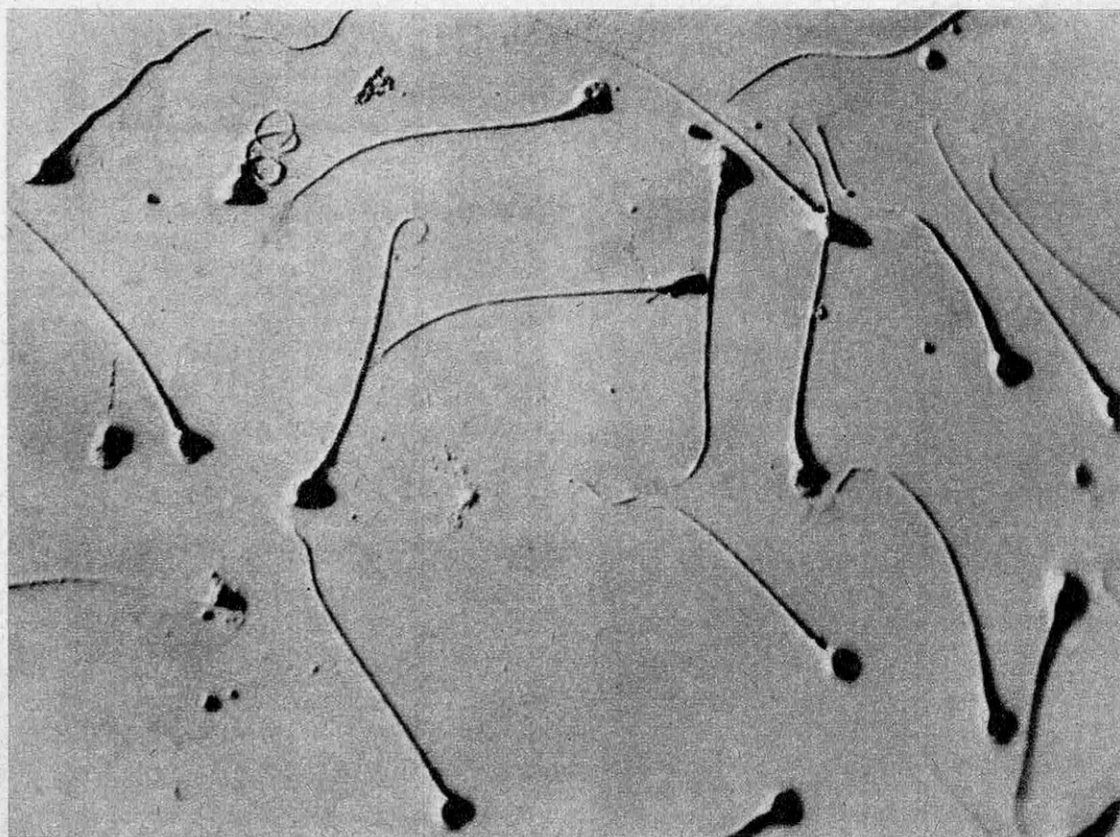
Mais il peut arriver que l'un seulement des deux chromosomes porte ce gène particulier, l'autre portant un autre gène: dans ce cas, l'individu qui possède ces deux chromosomes dissemblables est dit *hétérozygote* pour le gène ou pour le caractère en question. Ces deux

gènes qui ont les mêmes fonctions, mais qui exercent des effets dissemblables, ont reçu le nom de gènes *allélomorphiques*, ou encore d'*allélomorphes*, ou encore d'*allèles*.

Caractères dominants et caractères récessifs

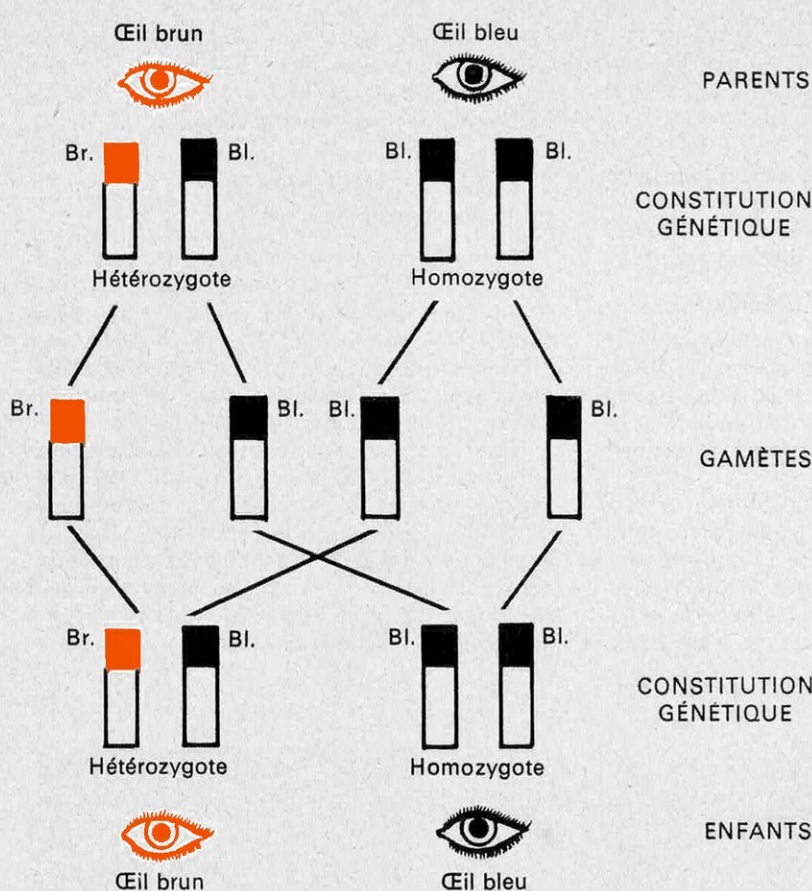
Il nous reste à définir la *dominance* et la *récessivité*. Quand un gène produit son effet, qu'il soit présent sur les deux chromosomes de la paire en question ou sur un seul, on dit qu'il est dominant. Quand il produit son effet seulement quand il existe sur les deux chromosomes de la paire, on dit qu'il est récessif.

Il est clair que les individus qui sont porteurs d'un gène dominant peuvent être soit des homozygotes, soit des hétérozygotes. L'individu hétérozygote a la même apparence que l'individu homozygote qui est porteur de deux gènes dominants, au lieu d'un seul; leur apparence, leur *phénotype* (*phainein*, apparaître), pour employer le langage des généticiens, est identique.



LABORATOIRES SANDOZ

Spermatozoïdes humains
photographiés au microscope optique après ombrage métallique
de la préparation (grossissement 1 000 environ).



Exemple de transmission d'un caractère dominant :
 « œil brun » est supposé dominant par rapport à « œil bleu », et le parent « œil brun » supposé hétérozygote. Un enfant sur deux en moyenne sera « œil brun » (hétérozygote) et un enfant sur deux « œil bleu » (homozygote).

La plupart des caractères normaux ne se transmettent pas d'une façon simple, monomérique, unifactorielle. Il est par conséquent difficile de donner des exemples d'une transmission héréditaire de cet ordre.

Prenons cependant un exemple, la transmission de la couleur des yeux, et supposons, ce qui n'est pas rigoureusement exact, que la coloration brune de l'iris soit dominante par rapport à la coloration bleue.

Marions un homme hétérozygote pour la teinte brune de l'iris avec une femme homozygote pour la teinte bleue. Au moment où l'homme formera ses gamètes, du fait de la division réductrice (méiose) qui partage chaque paire en ses deux éléments, il en constituera de deux sortes, la moitié possédant le gène pour le brun, l'autre pour le bleu. Quant à la femme, tous ses gamètes, tous ses ovules, ne posséderont que le gène de la coloration bleue.

Il est aisé de comprendre que deux combinaisons sont possibles et deux seulement, l'union de deux gènes pour la coloration bleue, et l'union d'un gène brun avec un gène bleu. Dans la première éventualité, nous obtenons un enfant homozygote pour le gène récessif

bleu, c'est-à-dire un enfant dont les iris seront bleus. Dans la deuxième éventualité, il s'agira d'un enfant hétérozygote pour le brun et le bleu et, le brun dominant le bleu, les iris seront bruns.

Une particularité héréditaire très spéciale, que l'on a appelée quelquefois la cécité gustative, se présente de la façon suivante. Certains individus sont capables de goûter une substance chimique, la thio-urée ou thio-phényl-carbamide. Pour eux, ce produit, en solution aqueuse, possède un goût amer très prononcé. Pour d'autres sujets, au contraire, cette solution est parfaitement insipide. Les études généalogiques et statistiques permettent d'affirmer que le caractère *goûteur* domine le caractère *non goûteur* ; les sujets goûteurs sont soit homozygotes, soit hétérozygotes pour un gène dominant, alors que les individus non goûteurs sont homozygotes pour le gène récessif correspondant.

D'autres caractères normaux, en petit nombre, il est vrai, se transmettent de cette façon. Nous en trouvons des exemples en étudiant les groupes sanguins. On sait que, chez l'homme, il existe quatre groupes sanguins principaux

doigts qui porte le nom de brachydactylie (*brachus*, court; *dactulos*, doigt), ou encore d'une absence de la vision crépusculaire ou nocturne que nous désignons sous le nom d'héméralopie (*hemera*, jour; *optazein*, voir), ou encore de cette jaunisse chronique avec anémie et grosse rate que nous appelons ictère hémolytique. Dans une éventualité de ce genre, le malade est porteur, sur un des chromosomes d'une certaine paire, d'un gène responsable de l'anomalie. Sur l'autre chromosome de la même paire, au lieu correspondant, figure un gène normal. Le gène pathologique est donc ici dominant. Le double mécanisme de la division réductrice au moment de la formation des cellules sexuelles et de la recombinaison au moment de la fécondation explique, conformément au schéma, que dans les conditions considérées, si l'un des parents est atteint et l'autre indemne, la moitié des enfants, en moyenne, sera touchée et l'autre non.

Les choses se passent différemment quand le caractère en question se transmet selon le mode récessif. C'est le cas de l'albinisme, absence de la pigmentation normale de la peau, de l'œil et des cheveux, et aussi de la surdité sous sa forme la plus commune. Le gène pathologique étant ici récessif, c'est-à-dire dominé par le gène normal, il ne peut exprimer ses effets quand, en face de lui, sur l'autre chromosome, au point correspondant, se trouve situé un gène normal. Pour que le sujet accuse la tare, il est indispensable qu'il soit homozygote pour le gène considéré, qu'il ait reçu le gène à l'état double, l'un de son père et l'autre de sa mère. Deux parents hétérozygotes pour le gène récessif ont toutes les apparences d'une santé intacte et dans leur descendance un sujet seulement sur quatre est touché.

Ainsi, dans le cas où il s'agit de la transmission d'un gène dominant, le caractère héréditaire de la maladie est évident, puisqu'on constate qu'il est transmis directement d'ascendants à descendants. Dans le cas contraire, le caractè-

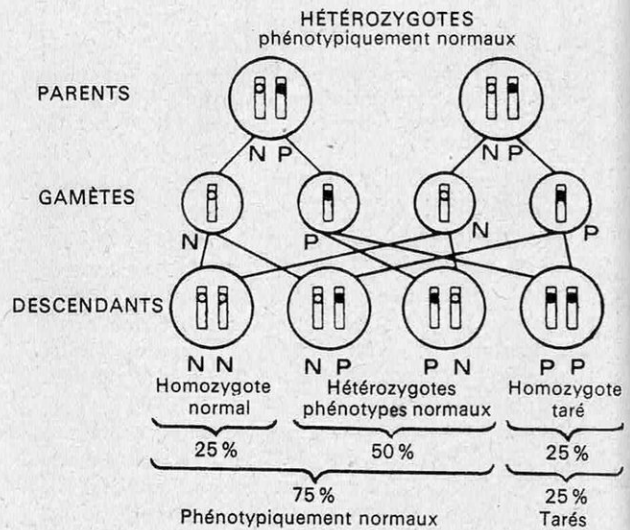
rière héréditaire est beaucoup moins manifeste puisque le malade, dans la plupart des cas, est issu de parents qui, l'un et l'autre, sont indemnes.

L'hérédité liée au sexe

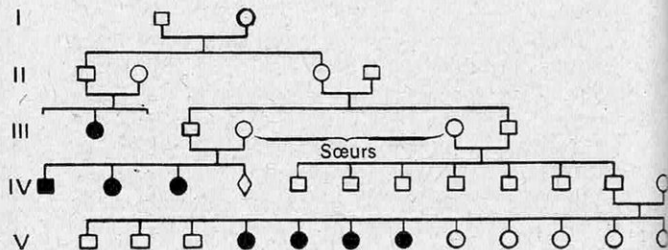
Certaines affections héréditaires se transmettent selon un mode particulier. Il s'agit de l'hérédité liée au sexe.

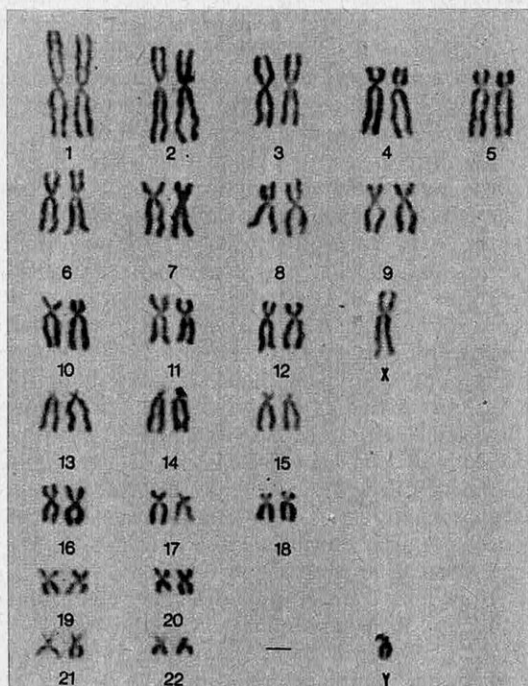
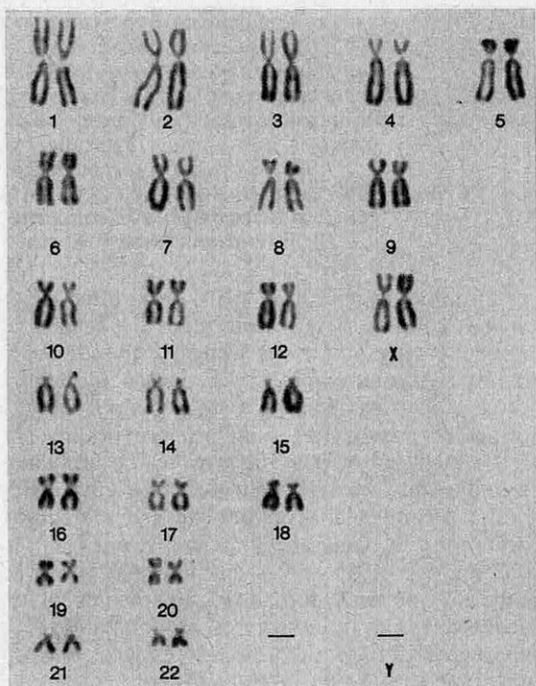
Les cellules de l'homme et de la femme, nous l'avons vu, possèdent 46 chromosomes qui sont répartis en 23 paires. L'une de ces paires est composée de deux éléments dont dépend la détermination du sexe et qui, pour cette raison, ont reçu le nom de chromosomes sexuels ou gonosomes, par opposition aux autres chromosomes qui, en terminologie génétique, sont désignés sous le nom d'autosomes.

Chez la femme, cette paire chromosomique est composée, comme toutes les paires autosomiques, de deux éléments égaux. Ce sont les chromosomes X. Chez l'homme, au contraire, ces deux éléments sont inégaux : l'un est identique aux chromosomes X de la femme ;



Transmission d'un caractère pathologique récessif. Comme il ne se manifeste que lorsque les deux gènes sont pathologiques, on voit sur le schéma ci-dessus à droite que le croisement de deux hétérozygotes (en apparence sains) donne statistiquement 25 % de sujets tarés (homozygotes pour le gène pathologique) et 75 % de sujets en apparence sains (25 % d'homozygotes sans gène pathologique et 50 % d'hétérozygotes). Ce mécanisme est celui de l'albinisme, comme on peut le vérifier sur le schéma ci-contre où l'on peut suivre la transmission de ce caractère sur cinq générations.





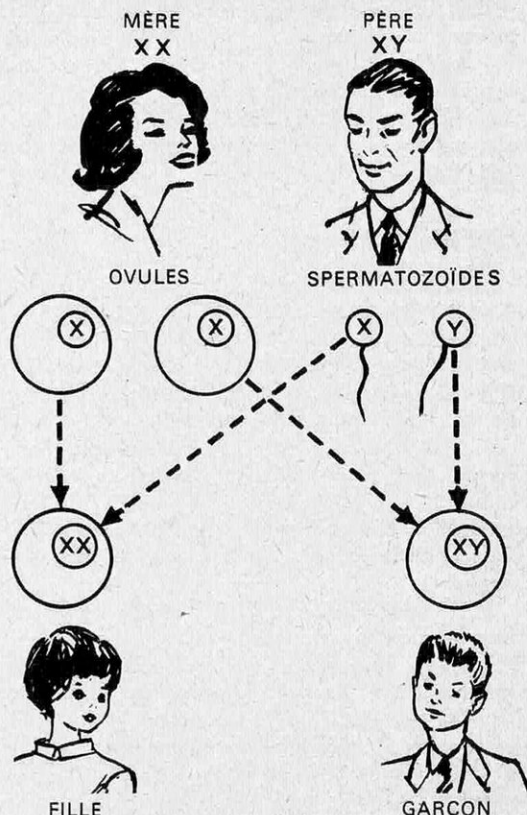
Les « caryotypes » normaux de la femme (à gauche) et de l'homme (à droite). Chaque paire de chromosomes est affectée d'un numéro qui permet de l'identifier, les lettres X et Y désignant les chromosomes sexuels : deux X pour la femme, un X et un Y, dont on remarquera la différence de taille, pour l'homme.

l'autre, de dimension beaucoup plus faible, est désigné sous le nom de chromosome Y. La formule de la femme est donc XX, celle de l'homme XY.

Nous avons vu qu'au moment de la méiose, un seul élément de chaque paire chromosomique passe dans le gamète. Chez la femme, les chromosomes sexuels constituant une paire d'éléments identiques, les chromosomes X, chaque gamète en reçoit un.

Chez l'homme, comme la paire de chromosomes sexuels est constituée par un chromosome X et par un chromosome Y, un spermatozoïde sur deux reçoit le chromosome X, et un spermatozoïde sur deux le chromosome Y.

Que se passe-t-il au moment de la fécondation ? Un ovule peut être fécondé, soit par un spermatozoïde porteur d'un chromosome X, soit par un spermatozoïde porteur d'un chromosome Y. Si c'est la première éventualité qui se réalise, si c'est un spermatozoïde X qui gagne en quelque sorte la course à l'ovule, un œuf se développe qui renferme un embryon de formule XX, c'est-à-dire une fille. Si c'est au contraire le spermatozoïde Y qui féconde



La détermination du sexe a lieu à la fécondation suivant la constitution génétique du spermatozoïde porteur d'un chromosome X (donnant une fille) ou d'un chromosome Y (donnant un garçon).

l'ovule, le résultat obtenu est un embryon possédant la formule XY, c'est-à-dire un garçon. Ceci explique que le nombre des naissances masculines soit approximativement le même que celui des naissances féminines.

La différence entre les chromosomes X et Y porte essentiellement sur la taille : le chromosome X est beaucoup plus long que le chromosome Y. Il en résulte qu'un certain nombre de gènes sont portés par le segment impair du chromosome X. Il est aisé de comprendre que lorsqu'un gène récessif est porté par cette partie impaire du chromosome X, il exprime librement ses effets dans le sexe masculin. Plusieurs maladies héréditaires sont transmises de cette façon : la cécité aux couleurs qui porte le nom de *daltonisme*, l'*hémophilie*, ce trouble de la coagulation qui se traduit par des hémorragies incoercibles, et d'autres maladies encore, comme certaines affections des muscles qui portent le nom de *myopathies*.

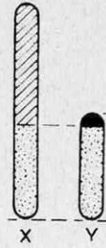
Plusieurs remarques doivent être faites touchant les phénomènes d'hérédité morbide. Tout d'abord, il est nécessaire de souligner le fait que l'anomalie héréditaire peut ne pas revêtir un caractère grossier, ne pas se traduire par une malformation grave portant sur un tissu ou un organe. Il peut s'agir d'une modification beaucoup plus subtile, portant sur l'architecture d'une molécule, l'hémoglobine, par exemple, ou un enzyme. Il en résulte des troubles importants du métabolisme.

Hérédité et milieu

Une autre remarque, importante elle aussi, a trait à l'action respective des facteurs héréditaires et du milieu ambiant. Certaines maladies indiscutablement héréditaires, comme le diabète, la goutte, peut-être certaines variétés de cirrhose, peut-être aussi la tuberculose, sont, en grande partie, sous la commande du milieu. Des excès d'alimentation ou de boisson, une mauvaise hygiène, une contamination fournissent à la maladie une occasion de se développer. Il en va de même pour plusieurs tares mentales.

Pour nous aider dans ce domaine complexe, nous disposons d'un outil fort utile : la confrontation des jumeaux. Cette méthode fut imaginée par Francis Galton, un cousin de Charles Darwin, le célèbre auteur de *l'Origine des espèces*. Dans son ouvrage capital qui porte la date de 1876 et qui n'eut pas l'audience qu'il méritait, Galton exposait déjà comment la comparaison des jumeaux devait permettre de distinguer l'action respective de l'hérédité et du milieu.

Le principe en est simple ; les différences qui séparent deux individus possédant le même



Les chromosomes sexuels X et Y diffèrent par la taille et par la constitution génétique. Le segment impair (hachuré) du chromosome X, en particulier, porte des gènes sans équivalents sur le chromosome Y. Des caractères pathologiques récessifs pourront ainsi s'exprimer librement chez l'homme.

patrimoine héréditaire, deux individus *isogéniques*, sont dues nécessairement à l'action du milieu extérieur. Or, les jumeaux possèdent le même patrimoine héréditaire, nous voulons dire ceux qui appartiennent à un certain type, les jumeaux monozygotiques ou univitellins.

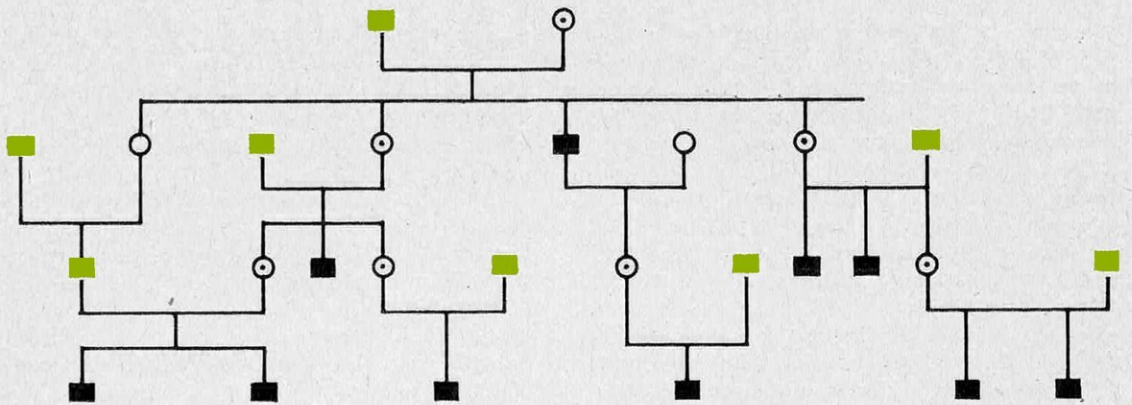
Il existe, en effet, deux variétés de jumeaux. Les dizygotes proviennent de deux œufs différents, fécondés chacun par un spermatozoïde différent ; ils peuvent appartenir ou non au même sexe et ne se ressemblent pas plus, en général, que ne le font des frères et des sœurs ordinaires. Les monozygotes, au contraire, proviennent d'un ovule unique, fécondé par un seul spermatozoïde. C'est par une anomalie survenue dans les premiers stades de développement que deux embryons vont naître de cet ovule unique et se développer indépendamment l'un de l'autre. Ils appartiennent toujours au même sexe et se ressemblent d'une façon frappante, « plus, dit Plaute dans *les Ménéchmes*, que ne se ressemblent deux gouttes d'eau ou deux gouttes de lait ». Tout cela s'explique par un fait essentiel : nés d'un même ovule et d'un même spermatozoïde, ils possèdent exactement le même assortiment de chromosomes et de gènes ; ils possèdent le même génotype.

On comprend que dans ces conditions, chez deux jumeaux monozygotiques, les caractères qui sont concordants soient dus à l'action de facteurs héréditaires, alors que ceux qui sont discordants relèvent de l'influence du milieu.

Prenons un exemple seulement, celui des maladies de l'esprit. D'une enquête menée, il y a quelques années, au Danemark, sur la débilité mentale, il résulte que les faits de concordance sont la règle chez les jumeaux monozygotiques. Quand l'un d'eux est atteint, l'autre l'est aussi, dans la grande majorité des cas. Des constatations analogues ont été faites en ce qui regarde la psychose maniaco-dépressive, que caractérise l'alternance d'accès d'excitation maniaque et de crises de dépression mélancolique.

Les maladies chromosomiques

À côté des affections génotypiques, il faut actuellement faire une place à des maladies d'une autre sorte, les maladies chromosomiques.

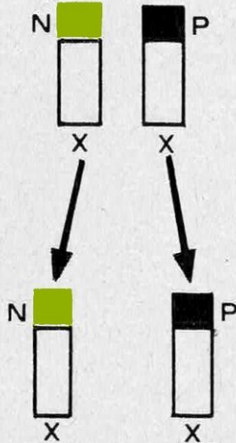


Mère apparemment normale (hétérozygote)

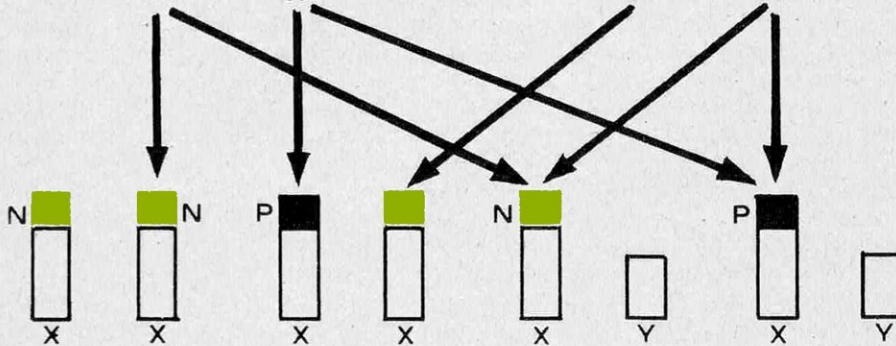
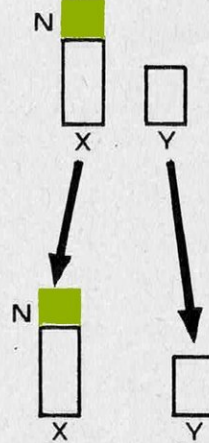
Père normal

PARENTS

CONSTITUTION GÉNÉTIQUE



GAMÈTES



CONSTITUTION GÉNÉTIQUE

Fille normale (homozygote)

Fille apparemment normale (hétérozygote)

Garçon normal

Garçon malade

ENFANTS

Le daltonisme et l'hémophilie sont des maladies héréditaires liées au sexe, le caractère pathologique (P) étant porté par le segment impair d'un chromosome X. Ce caractère étant récessif, il est inapparent chez une femme si son autre chromosome porte un gène normal (N). Mais cette femme est « conductrice », c'est-à-dire

que dans son union avec un homme normal, elle pourra engendrer des garçons manifestant la maladie. C'est ce que figure le schéma en haut de page montrant les observations relevées dans la descendance d'un couple, où les hémophiles sont représentés en noir et les femmes conductrices par un cercle avec un point au centre.

Nous savons aujourd'hui, en effet, que certains syndromes constitutionnels ne sont pas liés à la présence de gènes modifiés par mutation, mais à une aberration chromosomique. Ici, l'anomalie porte sur un chromosome entier.

Il y a cinq ans, MM. Raymond Turpin, Jérôme Lejeune et Mlle Gautier ont montré que le mongolisme est dû à la présence d'un chromosome surnuméraire qui, dans la nomenclature internationale, porte le numéro 21. Par suite d'une absence de disjonction de cette paire au moment de la division réductrice, un des gamètes, probablement un gamète femelle, est pourvu d'un chromosome supplémentaire. Il en résulte qu'après la fécondation, l'œuf est porteur de 47 chromosomes au lieu de 46. On en connaît les conséquences : une brièveté de la taille, un aspect particulier de la face, une mollesse des muscles, une arriération psychique et parfois aussi une malformation du cœur.

Depuis la description de cette « trisomie 21 », d'autres états trisomiques ont été décrits : la possession à l'état triple du chromosome 13 se traduit par de grosses malformations des yeux, des lèvres et de la mâchoire, tout cela associé à d'autres malformations touchant le thorax, le tube digestif, le rein, l'appareil génital et le cerveau. Dans la trisomie 17, on constate des anomalies touchant le crâne et les maxillaires, une malformation portant sur les oreilles et sur les doigts, une cardiopathie congénitale et souvent la présence d'un rein « en fer à cheval ».

Depuis que nous sommes capables d'observer les chromosomes, de les compter, de les photographier, il est devenu possible de déceler d'autres anomalies qui sont, elles aussi, responsables de malformations : des amputations, des translocations et d'autres erreurs encore dans la division et la répartition des éléments chromosomiques.

Ces anomalies portent avec une fréquence particulière sur le chromosome X. Les endocrinologistes connaissent depuis longtemps l'existence du *syndrome de Turner*, caractérisé, chez des sujets dont l'apparence et la morphologie sont féminines, par une petite taille, des anomalies malformatives diverses et une absence d'ovaires. Nous savons aujourd'hui, depuis les travaux de Ford, que ces sujets ne possèdent qu'un seul chromosome sexuel, qu'un seul chromosome X; ils répondent à la formule XO.

Le *syndrome de Klinefelter* touche des sujets qui ont un aspect masculin; leur taille est souvent élevée mais, au moment de la puberté, les seins se développent. Ces individus sont stériles, du fait d'une anomalie dans le développement des cellules de la lignée séminale. L'étude de leurs chromosomes décèle chez eux

la présence de 47 chromosomes dont deux chromosomes X et un chromosome Y. Leur formule XXY résulte, ici encore, d'une aberration dans la division d'une paire de chromosomes X au moment de la formation des gamètes.

Enfin, des erreurs portant sur le nombre des chromosomes X peuvent résulter d'un autre mécanisme ou, pour mieux dire, d'une anomalie survenue plus tardivement, alors que l'œuf est déjà constitué. Il s'agit de défauts portant sur la division cellulaire qui aboutissent à la construction de véritables *mosaïques*. Avec notre collaborateur Jean de Grouchy, nous avons eu l'occasion d'observer à plusieurs reprises des faits de ce genre.

Nous ne savons, du reste, que peu de chose sur le mécanisme qui commande ces aberrations. L'élévation de l'âge de la mère constitue l'un des facteurs, tout au moins dans le cas particulier du mongolisme. D'autres, ceux-ci d'ordre génétique, agissent sans doute dans le même sens et la constatation de certains cas familiaux s'explique peut-être de cette façon.

Peut-on corriger l'hérédité morbide ?

Nous voudrions, pour terminer, faire deux remarques encore. La première a trait à la curabilité des malformations. Le fait qu'une maladie soit héréditaire n'interdit pas de la traiter avec efficacité. La chirurgie est aujourd'hui capable de remodeler un cœur mal formé, de guérir un tube digestif mal construit, de réparer des voies urinaires mal façonnées. Un grand nombre de troubles héréditaires du métabolisme peuvent être sinon guéris, du moins compensés : le diabète, l'hémophilie, certains troubles héréditaires touchant plusieurs hormones peuvent être équilibrés, et bien d'autres affections encore.

En second lieu, la connaissance du mécanisme qui commande telle ou telle variété de malformation entraîne des conséquences d'ordre eugénique. Une embryopathie n'est autre chose qu'un accident qui ne risque pas de se reproduire si, lors d'une grossesse ultérieure, le facteur responsable n'entre pas de nouveau en jeu. Pour les maladies héréditaires, quand nous connaissons leur mode de transmission, nous pouvons prévoir et prédire quelle est la probabilité de voir naître un autre enfant malformé, quand un premier enfant anormal est déjà venu au monde.

L'eugénique est une science neuve mais déjà adulte. Elle repose sur des bases solides, celles de l'observation clinique, de la statistique, de l'expérimentation, de la génétique, de la biochimie et de l'analyse cellulaire.

Professeur Maurice LAMY

Une véritable
encyclopédie
permanente

les numéros hors-série de
science et vie

- L'ÉLECTRONIQUE
- LA MUSIQUE
- L'AVIATION
- L'ÉNERGIE
- PHOTOGRAPHIE (ET CINÉMA D'AMATEURS)
- L'HABITATION
- MÉDECINE-CHIRURGIE
- LA VITESSE
- L'HOMME DANS L'ESPACE
- ASTRONOMIE
- RADIO T.V.
- AUTOMATISME
- AUTOMOBILE 1966



Envoi franco
sur demande

science et vie

5, rue de la Baume PARIS VIII^e

Joindre 4,40 F par numéro commandé
C.C.P. PARIS 91-07

le cerveau et la pensée

Pour surprenant que cela soit, la notion selon laquelle le cerveau est l'organe de la pensée est récente dans l'histoire de l'homme : l'*Homo sapiens* a fait son apparition sur la Terre il y a plus de 50 000 ans, le langage existe depuis plus de 7 000 ans, et c'est seulement depuis Descartes que nous savons avec certitude que les activités psychologiques trouvent leur support matériel dans le système nerveux. Ceci ne signifie pas que le problème des rapports entre la matière et l'esprit soit neuf ; bien au contraire, depuis des milliers d'années il n'a cessé de hanter l'homme qui, suivant ses spéculations imaginatives, a attribué le siège de l'âme à la plupart des viscères. Il est juste de préciser qu'au ^ve siècle avant J.-C. des médecins grecs (Alcméon de Crotoné) l'avaient déjà placé dans le cerveau.

Ceci ne signifie pas non plus que le problème se trouva résolu à partir du moment où l'on reconnut dans son principe le rôle du cerveau. C'est évident. L'esprit humain incapable de limiter sa pensée aux connaissances objectives du moment, supportant mal la masse d'inconnu contre laquelle il se heurte, dépendant de son besoin d'expliquer toutes choses, poussé par l'angoisse de son destin et de celui du monde, l'esprit humain a construit des systèmes philosophiques dont le schéma peut se réduire aux thèses classiques du spiritualisme — selon lequel l'âme, entité distincte de la matière,

agit sur le cerveau, qui n'est qu'une sorte de système mécanique — et du matérialisme — selon lequel la pensée ne serait qu'une sorte de sécrétion du cerveau.

Que ces doctrines et leurs prolongements actuels occupent une place importante dans l'histoire de la pensée, qu'elles puissent jouer un rôle fondamental dans la prise de conscience individuelle du monde, chacun en conviendra. Mais nous n'avons pas à les envisager ici : ce serait confondre sciences biologiques et conceptions philosophiques, deux domaines de la pensée qu'il est sans doute impossible d'éviter, mais qu'il ne faut pas entremêler. Notre propos est donc limité : ne nous posant pas la question de savoir si la pensée est immanente au cerveau — selon le matérialisme dialectique — ou si elle le transcende et survit à la matière — selon le spiritualisme — notre but est d'exposer, ou plus justement de donner quelques aperçus sur les mécanismes du cerveau.

La pensée et le cerveau sont deux aspects inséparables d'une unité. Ce vieux principe aristotélicien est encore vrai. Est-ce à dire que nous ne sommes guère plus avancés qu'au temps où on l'exprimait en disant que le corps est la matière et que l'esprit en est la forme ? Assurément non. Les progrès réalisés dans la période contemporaine et dont les développements ne cessent de s'étendre — c'est un lieu commun de le rappeler — nous permettent de pénétrer plus avant dans l'intimité de la machine nerveuse et de déceler ses mécanismes. Nos connaissances sur les rapports qui unissent les activités psychologiques et les systèmes matériels du cerveau s'amoncellent de façon réellement impressionnante, mais elles ne nous livrent pas la nature de leurs liens internes. Il y a là une distinction essentielle à établir entre corrélations et relations. Ce sont ces corrélations que nous pouvons préciser chaque jour davantage, en les étudiant sous les points de vue différents de la neuro-anatomie, de la neurophysiologie, de la neurochimie, de la psychophysiologie expérimentale, de la pathologie, etc. Quant à la nature de la « relation », elle demeure inconnue, mais le problème qu'elle pose devient plus obsédant à mesure que nos connaissances s'accroissent. A cet égard, l'ignorance où l'on se trouvait jadis était plus confortable pour philosopher.

Fonctionnement du système nerveux

Chacun le sait, le cerveau humain est un organe d'une prodigieuse complexité. Il contient environ 14 milliards de cellules nerveuses,

quatre fois plus que n'en contient le cerveau du chimpanzé, si bien que le nombre des cellules nouvelles, propres à l'homme, excède le nombre total des cellules nerveuses des animaux les plus élevés. Si l'on sait que chaque cellule nerveuse ou neurone possède de nombreux prolongements et que la capacité fonctionnelle de tout système nerveux dépend des réseaux qui s'organisent grâce à ces prolongements, on comprend que le cerveau de l'homme est doté de possibilités fonctionnelles infiniment plus grandes que celles du cerveau des animaux. Mais cet organe supérieur n'est pas un organe d'un genre nouveau : dans sa structure et, par conséquent, dans ses modalités fonctionnelles, il ne diffère pas en principe du système nerveux des autres êtres vivants.

L'évolution phylogénique du système nerveux peut être retracée à partir des propriétés mêmes de la matière vivante chez les organismes unicellulaires. Elle a abouti à la spécialisation révolutionnaire qu'est la cellule nerveuse. Ensuite, les bonds en avant ont seulement résulté de l'addition de nouvelles populations de neurones aux structures déjà existantes, chaque espèce conservant à quelque degré les acquisitions antérieures. Ces

notions comportent deux corollaires : en premier lieu, sous les structures nerveuses les plus évoluées de l'homme on en retrouve d'autres, fondamentalement apparentées à celles des animaux ; en second lieu, l'étude du fonctionnement des pièces les plus simples du système nerveux, telle la moelle épinière, est susceptible de livrer des lois qui, sous certaines réserves, sont applicables au cerveau.

Dans une première approche, on peut considérer que le cerveau fonctionne comme un organe qui reçoit des stimulations venues du monde extérieur et qui y réagit en élaborant des réponses, c'est-à-dire des actions portées sur ce monde extérieur.

On le voit, cette activité est apparentée aux mécanismes des réflexes. Mais réduire le système nerveux à une multitude d'actions réflexes, même si l'on ne méconnaissait pas la complexité des réflexes élémentaires, ce serait minimiser le processus de création et d'édification des fonctions à partir d'éléments initialement non organisés. Or, celui-ci est une propriété fondamentale de tout système nerveux différencié.

Les plus simples des réflexes, et à fortiori l'activité des populations de cellules céré-

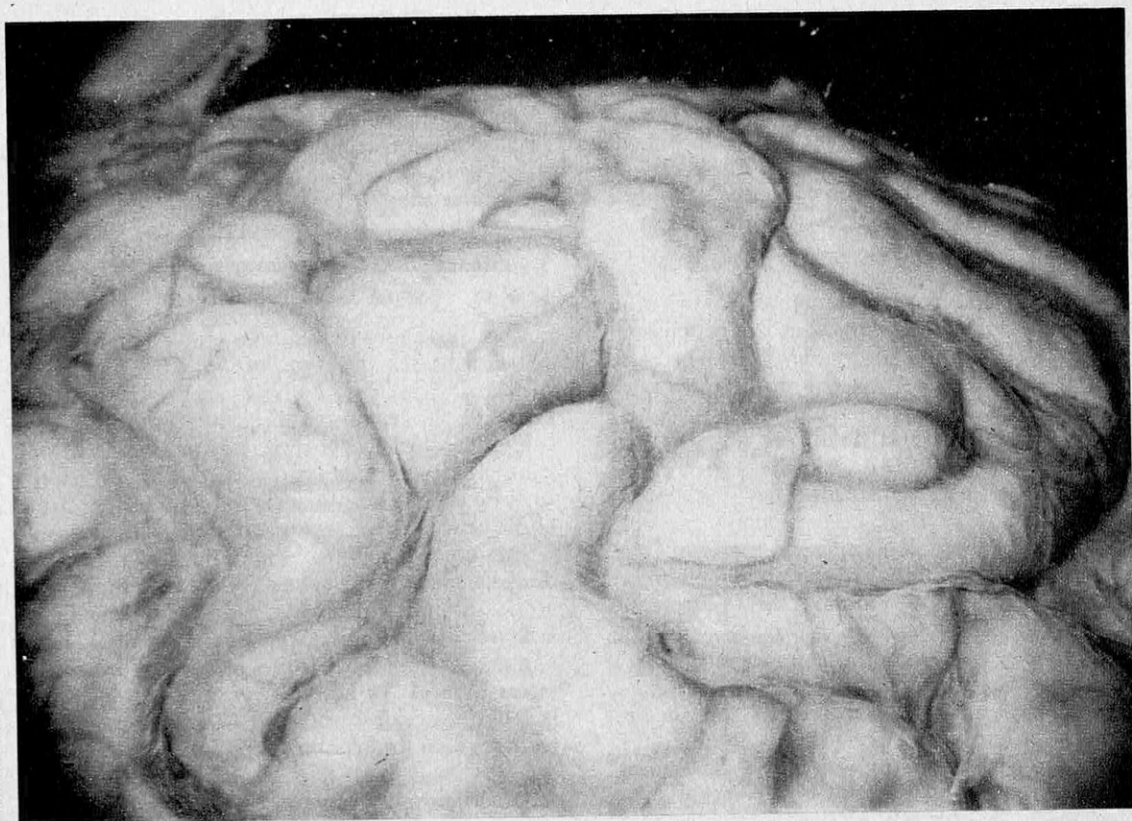


Photo ATESA

La nutrition du cortex cérébral est assurée par la riche vascularisation des méninges.

brales, supposent la mise en jeu de communautés de cellules dont le fonctionnement efficace ne peut être obtenu qu'au prix d'une double modulation, excitation de certains ensembles cellulaires, inhibition d'autres groupes dont l'effacement fonctionnel est favorable à l'exploitation correcte de l'information. Si l'on s'y arrête, on voit aisément que l'inhibition, non moins que l'excitation, est indispensable au fonctionnement normal du système nerveux. C'est elle aussi qui le protège de l'afflux des messages inopportuns et lui permet de concentrer son activité sur une opération précise.

En outre, les connexions interneuronales se réalisent partout de telle sorte que l'activité d'un neurone ou d'un groupe de neurones est un phénomène nouveau résultant de la convergence d'influences contraires. C'est le principe de l'intégration nerveuse établi par Sir Charles Sherrington. Le système nerveux est ainsi constitué par d'innombrables appareils intégrateurs organisés en une hiérarchie de niveaux : des activités les plus élémentaires, les plus déterminées génétiquement et les plus fixes, à celles qui sont les plus acquises, les plus mobiles et les plus réversibles. Toutes les pièces du système nerveux, des plus simples aux plus complexes, comportent des circuits réverbérés qui les maintiennent dans une dépendance réciproque ; c'est dire que toute activité nerveuse qui a modifié l'état d'un ensemble de neurones comporte, en retour, une nouvelle modulation du groupe d'où elle est issue. Ce feed-back, pour employer un terme discutable, mais commode, implique naturellement qu'aucune structure nerveuse ne peut être considérée isolément du point de vue fonctionnel.

Tous les signaux qui parviennent au cerveau n'ont pas la même destinée. Les uns ne laissent pas de trace appréciable ; ils pourraient être comparés au bruit de fond éliminé par les machines auxquelles on soumet des messages en ordre inapproprié. D'autres signaux, au contraire, se groupent en des ensembles d'événements caractéristiques par leur organisation dans le temps et aussi dans l'espace, c'est-à-dire dans le support matériel des réseaux nerveux. Ils sont universellement désignés par le mot anglais de « patterns ». C'est un concept voisin que I. Pavlov a exprimé par le terme de stéréotype. Lorsque le cerveau a accepté, c'est-à-dire édifié, un tel « pattern » celui-ci devient un fait connu ; il établit un rapport et possède ainsi une signification. Le « pattern » est l'opposé des événements surgis au hasard et de ceux qui n'ont pas de sens. Cette faculté d'élaborer des « patterns » est si inhérente au système nerveux qu'il est

possible d'y voir la base matérielle sur laquelle repose la tendance de l'être vivant à relier les événements et ainsi à édifier des comportements. C'est la base matérielle de l'apprentissage et de la connaissance. Il est plus imaginaire de l'invoquer à l'origine de la force qui pousse l'homme à donner une signification et un sens au monde extérieur, à ses expériences et à sa propre existence.

Qu'avec un langage plus moderne, on envisage le système nerveux comme un appareil récepteur-émetteur de messages, constitué de canaux de communications, qui code et décode des messages, mesure leur quantité d'information, « stocke » les informations, extrait la signification en fonction des probabilités, peu importe encore les images. Dans cet organe mû par une étonnante faculté d'adaptation au monde extérieur — auquel il est soumis et qu'il tend à soumettre — il n'y a pas de différence de nature, mais seulement de complexité entre les réflexes les plus simples et les activités les plus élaborées, celles qui sont intégrées dans la vie psychologique.

Il est évidemment beaucoup de points de vue sous lesquels on peut aborder l'étude du cerveau et de la pensée. Le lecteur acceptera qu'étant neurologistes, nous ayons choisi principalement celui de la pathologie cérébrale. Étant donné les obstacles que rencontre la recherche des corrélations entre les comportements et leurs supports anatomo-fonctionnels, la pathologie occupe une place privilégiée : les lésions du cerveau, en disloquant les activités d'un « tout », nous laissent entrevoir le fonctionnement de certaines de ses parties.

Localisations cérébrales De la lésion à la fonction

Des lésions focales et circonscrites du cerveau entraînent des désorganisations fonctionnelles précises et variées, dont la qualité dépend du siège de la lésion. Ces corrélations entre la région cérébrale altérée et la fonction perturbée sont bien connues et sont quotidiennement utilisées pour rapporter tel ou tel trouble clinique à telle ou telle partie lésée du cerveau.

En voici quelques exemples : l'altération, dans l'hémisphère gauche, de la partie moyenne et postérieure du lobe temporal perturbe les activités de langage (aphasie) ; celle qui siège dans l'un ou l'autre lobe pariétal trouble de façon diverse les activités gestuelles (apraxie), la possibilité de construire dans l'espace des formes pluridimensionnelles (apraxie constructive), le sentiment et la connaissance que l'on a de son propre corps (dyssomatognosie) ; une lésion des lobes occipitaux entrave la possibilité de reconnaître et d'identifier par la vue

les objets, les images, les formes et les couleurs que le malade cependant voit clairement (agnosie visuelle); une lésion temporale détermine la même incapacité perceptive pour les messages auditifs: parole, airs de musique, bruits d'animaux, etc. (agnosie auditive); celle d'une petite région située aux confins des lobes pariétal, temporal et occipital désorganise le calcul, l'arithmétique et certaines opérations logiques, rend le sujet incapable d'écrire et de distinguer sa droite d'avec sa gauche; une adulation de certaines structures situées à la profondeur du cerveau (tubercules mamillaires et gyrus hippocampi) supprime l'enregistrement des événements présents, c'est-à-dire la mémoire; celle des régions archaïques du cerveau (rhinencéphale) entraîne des perturbations des comportements des besoins, tels que la faim et la soif; celle des lobes frontaux et temporaux peut entraîner des modifications de l'affectivité et de l'attention. On pourrait en donner encore d'autres exemples.

En face de ces faits qui soulèvent le problème des « localisations cérébrales », il est tout d'abord essentiel de comprendre les rapports qui existent entre les lésions du cerveau et les désorganisations fonctionnelles qui en sont la conséquence. Jadis, avant même que l'on connût avec précision cette cartographie de la sémiologie cérébrale, on confondit les unes et les autres. Parce que telle lésion perturbe telle fonction, on pensa que celle-ci siègeait dans la zone correspondante du cerveau. Chacun a présent à la mémoire la phrénologie célèbre de Gall, selon laquelle les bons et les mauvais sentiments, le sens mathématique, le don artistique, l'orgueil, etc., étaient localisés dans différentes bosses crâniennes. Ces fantaisies mises à part, il faut reconnaître que les neurologistes du XIX^e eurent du mal à éviter cette erreur de raisonnement et tendirent à dresser une carte du cerveau, mosaïque de fonctions et de fragments de conscience. De pareilles interprétations ne sont plus concevables. L'altération d'une activité quelconque ne signifie pas que la fonction siège dans la partie lésée du système nerveux, mais seulement que celle-ci est indispensable à son accomplissement. Les activités complexes que nous avons en vue s'intègrent dans une suite de dispositifs cérébraux si compliqués que nous sommes incapables d'identifier avec précision structure et fonction. Tout le cerveau y participe, mais, selon l'activité considérée, les différentes régions ont un rôle d'importance inégale, dominant pour certaines, effacé — du moins apparemment — pour d'autres.

Cette différence entre localisation d'une lésion et localisation d'une fonction est d'ail-

leurs un phénomène très général dont on peut trouver maints exemples dans l'organisme: ainsi, on sait que les glandes parathyroïdes, les surrénales, les os, les reins et d'autres organes jouent un rôle dans le métabolisme du calcium; une perturbation de chacun de ces tissus a pour conséquence de troubler le métabolisme du calcium (et ceci dans un sens déterminé pour chacun d'eux); mais il ne viendrait à l'esprit de personne de fixer dans le rein ou les parathyroïdes le siège du métabolisme du calcium: celui-ci est une fonction générale de l'organisme à laquelle différents organes concourent. On peut encore en donner une comparaison dans un domaine tout autre: une grande ville est composée d'une multitude d'éléments concrets ayant une activité très précise (maisons, banques, gares, rues, magasins, etc.); il est facile de les localiser; mais peut-on localiser les « fonctions » de la circulation, de l'économie, de la santé, des échanges culturels, etc. Et qui donc songerait à localiser la circulation dans un pont, sur l'argument que la destruction de celui-ci a paralysé le trafic?

Comparaison n'est pas raison. Rien n'est plus exact pour le problème qui nous occupe. Entre les exemples que nous avons cités pour illustrer notre pensée et les processus psychophysiologiques, il existe une différence qualitative de grande importance: nous connaissons le rôle physicochimique que tel ou tel organe joue dans les grandes fonctions métaboliques, alors que nous sommes encore incapables d'identifier avec précision structure et fonction dans les processus psychophysiologiques. Il est même essentiel de distinguer les activités physiologiques du cerveau et les comportements psycho-sensori-moteurs qui en sont le résultat. Cette notion, qui est une juste réaction contre les doctrines associationnistes et atomistiques, mérite une courte explication. Lorsque nous observons le comportement des êtres vivants, nous extrayons des grandes fonctions telles que la vision, l'audition, la mémoire, le langage, le calcul, etc. Bien entendu, celles-ci ont un support matériel où structure et fonction sont indissolublement liées, mais il n'est pas certain (le contraire nous paraît même probable) que ces systèmes physiologiques aient une spécificité psychologique; nous voulons dire qu'ils possèdent sans doute une activité physicochimique spécifique (dans le traitement des informations par exemple), mais que c'est de leur agencement et de leur mode d'organisation que résulte la fonction de voir, de s'orienter dans l'espace, d'entendre et de converser.

Une comparaison empruntée aux machines électroniques peut aider à comprendre cette

notion. Toute machine électronique est composée d'éléments matériels, transistors, condensateurs, résistances, qui constituent des circuits logiques élémentaires. Chacun d'eux a un effet précis sur les événements électriques qui lui parviennent; mais selon l'agencement général que l'homme aura réalisé, cette machine sera dotée d'activités (on pourrait dire de fonctions) différentes: elle établira des statistiques, elle évaluera des probabilités et la prévisibilité, elle choisira entre plusieurs solutions d'un problème, elle traduira un texte, elle jouera aux dames... Cette machine n'est évidemment pas le cerveau, mais il existe une analogie entre les rapports qui relient les activités physiques de ses éléments et la destinée fonctionnelle qu'on leur donne, d'une part, et ceux qui relient le cerveau et les activités psychologiques, d'autre part.

Revenons aux conséquences de la lésion cérébrale. Dans l'immense enchevêtrement des réseaux cérébraux, celle-ci supprime un ou plusieurs éléments matériels, appelons-les chaînons, qui ont un rôle physiologique. Selon la situation du chaînon détruit, l'organisation fonctionnelle restante et ainsi libérée s'exprime par des comportements qui ne sont pas identiques. L'écriture, la lecture, les activités visuo-spatiales peuvent être désorganisées par des lésions circonscrites frappant des régions très différentes du cerveau. A y regarder de plus près, les troubles offrent dans chaque cas des particularités qui laissent penser que les systèmes physiologiques lésés ne sont pas les mêmes.

Dès lors que plusieurs activités psychologiques vont nécessiter un chaînon déterminé, elles seront compromises si celui-ci est détruit, et ceci proportionnellement au rôle qu'il y joue; à l'inverse, celles qui ne l'utilisent pas seront épargnées.

Divers aspects de la pathologie trouvent ainsi un éclaircissement: depuis longtemps, nous nous étonnons qu'une lésion très limitée au pli courbe de l'hémisphère majeur perturbe conjointement le calcul, l'écriture, la connaissance des doigts et la distinction de la droite d'avec la gauche, c'est-à-dire des activités psychologiques, en apparence, très différentes. A l'opposé, nous savons que la compréhension du langage oral et l'appréhension des sons non linguistiques, comme la musique, qui sont pourtant des fonctions psychologiques voisines, peuvent être altérées séparément. Il en est de même des perceptions visuelles, le défaut d'identification pouvant porter électivement sur l'espace; les physiologies, les couleurs ou la lecture.

Sans doute, ces associations et ces disassociations s'expliquent-elles par le fait que les

activités intéressées requièrent ou ne requièrent pas de facteurs physiologiques communs.

• • •

Toutes les perturbations fonctionnelles qui résultent des lésions cérébrales doivent être comprises selon un principe fondamental établi par Hughlings Jackson: la lésion supprime les activités dont la réalisation nécessitait l'intervention de la région lésée — il est facile de constater ces déficits fonctionnels — mais, par voie de conséquence, elle « libère » les structures nerveuses restantes, celles qui sont intégrées à des niveaux inférieurs du névraxe. Les activités nerveuses régressent ainsi en suivant à rebours la marche hiérarchique de leur élaboration: du plus complexe au plus simple, du plus propositionnel au plus automatique. En pathologie cérébrale, les gestes, les perceptions, les souvenirs, les unités de langage ne sont pas des entités stables qui seraient tout simplement perdues ou conservées. Ils dépendent de la complexité de l'acte à effectuer, de son caractère propositionnel et de sa valeur affective.

D'une façon un peu schématique, on peut dire qu'une grande part — pour ne pas dire plus — des symptômes et des comportements observés tiennent et donc doivent être rattachés aux activités de tissu nerveux sain, épargné par la lésion. Le principe, on le voit, est le corollaire de l'interdépendance fonctionnelle des différents niveaux du névraxe qui, au cours de l'évolution ontogénique, se structurent successivement en fonction d'un déroulement chronologique, comme l'a souligné von Monakow. Donnons-en quelques exemples concrets pour en faire comprendre l'importance: dans les régressions de la motricité, on observe l'apparition de réflexes et de comportements psycho-moteurs — ceux de la succion, de la préhension buccale et de la préhension manuelle — qui évoquent les comportements primitifs de l'enfant; à un niveau plus élevé, les troubles de l'articulation de la parole, ceux de l'orthographe, de la syntaxe, de la valeur sémantique du langage des aphasiques rappellent certains aspects du langage de l'enfant. Il en est de même des troubles gestuels du dessin, du raisonnement logique et de la pensée conceptuelle. En bref, le comportement pathologique comporte des façons d'agir qui sont caractéristiques des stades du développement ontogénique. D'ailleurs, il ne saurait en être autrement si l'on admet que le cerveau agit en fonction de groupements de relations, de telle sorte que la lésion contraind cet organe à trouver son équilibre dynamique dans un mode de groupement inférieur. Toutefois, la régression à des niveaux inférieurs ne

signifie pas que le nouveau comportement corresponde à la simple résurgence d'un comportement normal, plus primitif dans le développement ontogénique, plus ancien dans l'histoire de l'individu. La lésion ne dissout pas de façon homogène un ou plusieurs stades de l'élaboration fonctionnelle. Elle frappe certaines structures et non d'autres. Elle altère une partie d'un ensemble et c'est le résultat fonctionnel de ce nouvel ensemble ainsi amputé que nous recueillons. On ne saurait l'assimiler à une conduite normale.

Cette façon de voir doit être plus nuancée lorsqu'elle conduit à retrouver dans les régressions fonctionnelles l'image de comportements qui font partie de l'évolution phylogénique. Il est vrai que l'activité des structures anciennes du névraxe — lorsqu'elles sont libérées — offrent quelques ressemblances avec certains comportements de l'animal. L'exemple classique est celui de la moelle épinière qui, lorsqu'elle est sectionnée, laisse voir une activité fondamentale analogue à celle des mammifères. Des lésions du cerveau sont aussi capables de libérer des comportements complexes de peur, de rage, d'agressivité, de préhension orale, qui évoquent certains comportements animaux. A vrai dire, il est plus intéressant d'en souligner les différences. La marche du temps ne se limite pas à ajouter des structures nouvelles au-dessus des précédentes. L'évolution modifie profondément les niveaux inférieurs en ce sens qu'ils tendent à perdre une partie de leur importance, et lorsque la maladie les libère, ils ne laissent voir que les restes de leurs activités ancestrales.

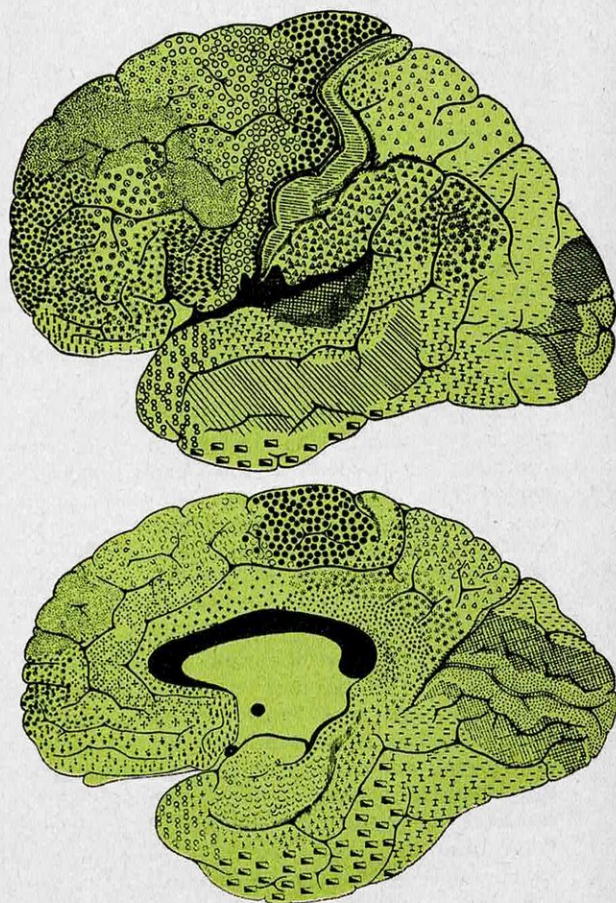
• • •

Pour battre en brèche les vues des associationnistes, on a soutenu l'équipotentialité des régions du cerveau. Cette opinion n'est pas recevable pour le cerveau de l'homme. Il est cependant exact que le cerveau est doué d'une étonnante plasticité, du moins celui du nouveau-né et du jeune enfant. A cet âge, de vastes lésions, allant jusqu'à la perte entière d'un hémisphère cérébral, même de l'hémisphère majeur, peuvent ne pas compromettre l'élaboration du langage et les progrès de l'intelligence. Cette éventualité rassurante disparaît vite. Chez l'enfant dont on se plaît à dire que l'aphasie régresse, les lésions cérébrales s'opposent bien souvent à la poursuite de la scolarité. Quant à l'adulte, même dans les cas où il peut retrouver de façon appréciable son savoir passé, il demeure généralement incapable d'acquérir des données nouvelles. Le contraste est frappant entre le cerveau du jeune enfant qui ne peut encore rien exécuter, mais qui contient un immense potentiel de capacités,

et le cerveau de l'adulte, remarquable par ce qu'il peut fournir, mais qui a perdu sa plasticité première. Il convient d'ailleurs de noter que cette marge de plasticité correspond plus à la possibilité pour un hémisphère cérébral de suppléer les défauts de l'autre qu'à celle d'une suppléance entre deux régions différentes. Nous voulons dire par là que des systèmes qui, normalement, s'élaborent dans le lobe pariétal gauche peuvent se développer dans le lobe pariétal droit, mais que le lobe frontal ne peut certainement pas suppléer les activités défaillantes d'un lobe pariétal.

Nous ne pouvons savoir qu'en apprenant; mais, ayant appris, notre cerveau est prisonnier

Les champs architectoniques du cortex cérébral de l'homme (d'après Broadmann). Les différents territoires se distinguent par une organisation cellulaire (neurones et fibres nerveuses) différente, schématisée à l'aide de symboles. Ci-dessous, face externe d'un hémisphère; en bas, face interne.



de sa maturation et de ses montages. Et la pensée, ne l'est-elle pas aussi? L'esprit de l'enfant et de l'adolescent, tout entier ouvert sur ce que lui apportent les expériences de la vie, édifie les formes dans lesquelles il engagera ses sentiments et ses idées. L'adulte affirme un mode de raisonnement et de jugement, source de la pensée créatrice; il a forgé une personnalité dont la destinée est irréversible. Et il ne nous semble pas imaginaire de voir deux phases qui se prolongent l'une dans l'autre et dont les activités ne sont guère compatibles: celle où le cerveau acquiert et construit ses formes, celle où, celles-ci établies, le cerveau les utilise à des fins productives. Vieille histoire des querelles de générations? Sûrement! Mais aussi, histoire naturelle d'un système d'adaptation qui se fige parfois et qui, pour peu que le mouvement du monde s'accélère, laisse se glisser entre elles une solution de continuité qui, depuis toujours, s'exprime par la critique du temps présent. De part et d'autre de ce fossé, chaque génération contemple avec une commisération rarement attendrie les « patterns » de l'autre. Que les anciennes générations se rassurent: si les jeunes hommes « décadents » et « dégénérés » qui se succèdent depuis l'aube des temps devaient ramener *Homo sapiens* au singe, on le saurait.

Aperçus sur l'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau

Nous commençons à réellement connaître l'organisation des systèmes qui assurent les principales fonctions du système nerveux. On ne s'étonnera pas qu'ils répondent à des modalités structurelles différentes. Nous ne pouvons en donner ici qu'une vue générale et très simplifiée.

La fonction fondamentale de tout système nerveux consiste dans des activités sensori-motrices qui permettent à l'organisme d'être sensible au monde extérieur et de répondre aux stimulations qui lui parviennent. Ce sont les bases de la connaissance et de l'action. Les messages sensitifs et sensoriels sont reçus dans des régions très précises et hautement différenciées du cortex cérébral; il en est de même des effecteurs moteurs. Discrimination sensorielle et élaboration du mouvement ne vont pas l'une sans l'autre, et ces sortes de transmutations et de synthèses sensori-motrices se réalisent dans la région pariéto-temporale, dans un vaste territoire compris entre les aires de projection sensorielle et motrice. C'est donc dans cette région du cerveau que se déroulent des processus physiologiques qui sont indispensables aux perceptions (visuelles,

auditives et somesthésiques), à l'orientation dans l'espace, aux gestes, au langage, etc. Des lésions circonscrites les désorganisent et ceci de façon variée, en particulier selon le siège de la lésion. Ces dispositifs ne constituent pas un fragment isolé du reste du cerveau. Leurs activités sont liées à celles de l'ensemble du cortex, aux formations profondes du cerveau et à d'autres systèmes qui règlent le niveau général d'activité du cerveau.

En face des patients atteints d'agnosie, d'aphasie, ou d'apraxie, combien il est difficile d'apprécier la part psychologique que renferme le défaut de perception, de langage ou d'activité gestuelle! Il est deux écueils: le premier est de prendre pour un trouble de la pensée ce qui n'est qu'une perturbation instrumentale; le second est d'en méconnaître les valeurs psychologiques. La question est d'importance car elle s'attache aux répercussions qu'une lésion limitée du cerveau peut avoir sur des activités qui ne sont pas dissociables de la vie mentale. Donnons encore des exemples: il est facile de comprendre qu'une destruction des deux lobes occipitaux entraîne une cécité parce que les afférences visuelles de la rétine ne parviennent plus au cerveau; mais, en pareil cas, tout le monde visuel précédemment acquis peut se trouver aboli; le patient devient incapable d'imaginer ce qu'est un visage, un objet, une forme, voire même une ligne courbe ou une ligne horizontale; il a conservé la connaissance conceptuelle des choses, mais il ne peut se les représenter visuellement, son imagerie intérieure étant devenue une sorte de néant. Autre exemple: le langage des aphasiques est parfois constitué de mots agencés dans des formes grammaticales correctes, mais de telle sorte que les phrases n'ont aucun sens; à y regarder de plus près, les mots prononcés ont un certain rapport sémantique avec le mot qui eût été approprié, comme si les liens qui normalement unissent le signifié au signifiant s'étaient relâchés. Et il s'ensuit des formules dont l'allure poétique et abstraite n'est que le revêtement illusionnel d'une pensée en régression. On pourrait s'étonner de ce que nous plaçons le langage — code symbolique, tout ensemble moyen de communication de la pensée et support matériel des progrès de la pensée abstraite — aux côtés des perceptions et des gestes. Du point de vue neurologique, le langage ne nous paraît constituer qu'un degré de perfectionnement ou d'intégration supérieure des systèmes sensori-moteurs. I. Pavlov l'avait vu en l'appelant « deuxième système de signalisation »; mais il ne paraît pas douteux que, sous la pression de facteurs éducatifs différents, ce même langage symbolique pourrait être visuo-

moteur et non audiphonatoire. Le vieux langage des sourds-muets le montre bien. En d'autres termes, le cerveau humain, à partir des dispositifs de synthèse du lobe pariétal, est capables d'intégrer n'importe quelle activité sensori-motrice jusque dans les processus de la pensée abstraite en lui attachant une valeur symbolique. Cette propriété potentielle existe dans le cerveau. Le langage audiphonatoire n'est pas pré-déterminé; c'est parce qu'il est la forme de communication la plus adaptée aux possibilités de l'homme qu'il s'est créé au fil des temps et qu'il se transmet par le seul jeu de l'éducation.

Toute cette organisation est soumise, en outre, à un principe général, celui de la dominance cérébrale, selon lequel les hémisphères droit et gauche du cerveau n'ont pas la même importance fonctionnelle. Chez le droitier, seules les lésions de l'hémisphère gauche entraînent une aphasie, une désorganisation des gestes symboliques, une perte de la notion conceptuelle du corps, une agnosie auditive et visuelle (avec des exceptions). Cet hémisphère est « dominant »; c'est par lui que ces activités de grande valeur psychologique s'élaborent. Les lésions de l'hémisphère droit provoquent seulement une détérioration des mécanismes plus élémentaires de la synthèse sensori-motrice. Les troubles de la connaissance que nous avons de notre corps le montrent et de façon saisissante: les lésions pariétales de l'hémisphère gauche majeur peuvent déterminer un affaiblissement de la connaissance des différentes parties du corps, et ce trouble (qui frappe le côté droit et le côté gauche) touche la notion conceptuelle de la somatognosie; les lésions pariétales de l'hémisphère mineur ont pour conséquence un effacement de l'hémicorps gauche du champ de la conscience, au point que le patient ne l'intègre plus dans la conscience qu'il a de son corps, qu'il le rejette même, refusant, malgré les preuves, d'admettre qu'il lui appartient (hémi-asomatognosie). Il faut comprendre que cette étrange méconnaissance est non seulement le résultat d'un défaut d'intégration de l'hémicorps gauche (correspondant à l'hémisphère atteint), mais aussi d'une activité persistante et libérée de l'hémisphère gauche qui reconstruit l'espace corporel (dont le concept est conservé) au profil du seul hémicorps qui reste intégré dans la conscience. Le même phénomène s'observe pour la perception visuelle de l'espace extérieur.

Nous ne savons pas les raisons de cette prévalence hémisphérique qui s'avère très stricte pour les droitiers alors qu'elle est moins marquée chez les gauchers (dont le cerveau n'est que rarement l'image en miroir de celui

des droitiers). On peut imposer une préférence manuelle au singe, mais la force innée, liée à des facteurs génétiques, qui conduit à cette dominance est le propre du cerveau humain.

• • •

Toutes les activités du corps ne répondent pas à ce schéma.

La mémoire nous offre un autre aspect. Son mécanisme fondamental dépend d'un circuit complexe situé dans la profondeur de l'encéphale et relié à toutes les parties du cortex. L'interruption de ce circuit supprime la possibilité de fixer le présent, donc toute perception, toute action et tout apprentissage, mais non le pouvoir d'évoquer les souvenirs passés ni d'effectuer des opérations intellectuelles. C'est on en conviendra, une étrange dissociation des activités psychiques. Ce circuit est l'instrument nécessaire à la fixation des événements qui passent: ce n'est pas la mémoire. Du reste, la possibilité de rétention est une propriété de toutes les cellules du névraxe et de tous les systèmes qui s'y élaborent.

• • •

Et la conscience? On sait qu'elle dépend de la substance réticulée du tronc cérébral, dont la mise en jeu par les afférences de toutes sortes entraîne l'éveil et la vigilance et dont la mise au repos ou la destruction conduit au sommeil ou au coma. C'est un appareil régulateur, mais non le centre de la conscience.

Il est d'ailleurs plus juste de parler ici de vigilance et non de conscience. Dans son acception psychologique, ce dernier terme a une signification infiniment plus vaste: elle englobe l'ensemble des phénomènes de la vie mentale; elle supporte cette étonnante continuité de notre existence; elle contient ce qu'il y a de plus personnel à l'individu dans ses souvenirs, ses pensées, ses sentiments. Il serait aberrant de vouloir la localiser.

• • •

L'organisation structurelle de ce qui appartient en propre à la vie mentale, à savoir l'affectivité et l'intelligence, est encore mal connue. Qu'une perturbation de l'activité du cerveau engendre des perturbations psychiques n'est plus à démontrer: les atrophies progressives du cerveau, les encéphalopathies métaboliques ou infectieuses, les tumeurs cérébrales, entre autres états pathologiques, sont capables d'amoindrir les capacités intellectuelles, de modifier l'affectivité, de susciter des délires, de réaliser des syndromes rappelant de près la schizophrénie et l'hystérie.

Il convient toutefois de souligner l'imprécision de ces corrélations anatomo-cliniques:

certes, il existe dans la plupart des cas une concordance entre la sévérité des dévastations neuronales du cerveau et le degré de la détérioration intellectuelle d'une démence; certes, les altérations portant sur les lobes frontaux se traduisent par une diminution de l'affectivité et non par un trouble de l'intelligence; mais il ne peut être question aujourd'hui de trouver dans la matière cérébrale les altérations anatomiques ou fonctionnelles responsables des délires et des états psychotiques complexes que réalisent diverses maladies organiques. L'étude des anomalies histologiques des neurones, celle des modifications de l'électrogénèse sont trop grossières, et, à notre sens, les perturbations observées ne recèlent pas la qualité de ces troubles mentaux. D'ailleurs, dans le cours même de la maladie, une paralysie générale par exemple, on assiste à des bouleversements ou, si l'on veut, des modulations de l'état thymique et des délires qu'il serait vain de vouloir rattacher à des modifications élémentaires de la structure des neurones. Que les composantes organiques de la maladie interviennent, c'est probable; mais nous sommes bien loin de les saisir. De plus, pour des lésions analogues, la perturbation psychique se présente sous des formes très différentes et, dans sa genèse, il est clair que la personnalité du sujet constitue un facteur essentiel.

Certaines crises épileptiques nous apportent d'autres faits qui sont spectaculaires parce que les perturbations psychiques sont liées (de façon plus ou moins simple) à la décharge paroxystique de certains neurones. C'est précisément le cas des crises qui prennent leur point de départ dans le lobe temporal: le patient peut ressentir une angoisse qui, sa brièveté mise à part, est similaire au sentiment éprouvé dans les états anxieux de structure névrotique ou psychotique; il peut « revivre » un fragment de son passé; son esprit peut se trouver brusquement prisonnier d'une pensée — phénomène de la pensée forcée — qui s'impose à lui et qu'il ne peut écarter; il peut subir de multiples distorsions de la perception du monde extérieur comme le classique phénomène du déjà vu et du déjà vécu. Que ces modifications de la vie mentale soient directement l'expression de la décharge fonctionnelle d'un groupe ou d'une chaîne de neurones, qu'elles soient la résultante de perturbations plus complexes où se mêlent décharge, épuisement fonctionnel de certains circuits et activité restante du cerveau, ceci n'a pas grande importance dans le problème général que nous traitons ici: la lésion focale du lobe temporal a soudain mis en jeu certains circuits — un peu à la manière d'une stimulation électrique appliquée sur un point du cerveau — et il

en est résulté la production de phénomènes psychologiques.

Si, rassemblant les données qui nous viennent de différentes disciplines, nous cherchons à connaître avec plus de précision l'organisation anatomo-fonctionnelle de l'affectivité et de l'intelligence, force est d'avouer notre ignorance.

La vie affective n'échappe pas au principe des niveaux fonctionnels hiérarchisés. A la base du cerveau, dans le diencephale, siègent des dispositifs dont la stimulation ou la destruction modifie les instincts, tels la soif, la faim, le besoin sexuel, en les exagérant ou en les supprimant, c'est-à-dire dans leur forme la plus simple, celle d'une sorte de pulsion. Ces structures élémentaires sont intégrées dans un cerveau apparaissant très tôt dans l'échelle phylogénique des vertébrés, le rhinencéphale ou système limbique; à ce niveau, les pulsions instinctives sont réellement intégrées dans un comportement dont la finalité de fait est la préservation de l'individu et de l'espèce. Chez l'homme, ce niveau fonctionnel est entièrement dominé par les structures supérieures, mais les lésions qui le frappent laissent réapparaître certains comportements qui sont bien connus chez l'animal. Il est impossible de déterminer rigoureusement le rôle dévolu aux différents secteurs du cerveau humain dans les conduites affectives, encore que l'on sache avec certitude que les lobes frontaux interviennent au premier plan; l'action de la psychochirurgie, lorsqu'elle se propose l'excision de certaines aires corticales (topectomie) ou la section des connexions thalamo-frontales (lobotomie) le montre bien.

La vie intellectuelle n'est pas moins dépendante des structures nerveuses que les autres formes de la pensée, mais nous savons bien peu de choses des conditions de son apparition et de son déroulement normal. La pathologie nerveuse montre que des lésions diffuses du cerveau entraînent des détériorations de l'intelligence et aussi que celle-ci peut rester intacte après l'amputation de larges régions cérébrales. Au surplus, beaucoup d'altérations dites de l'intelligence qui résultent de lésions focales (du lobe pariétal par exemple) sont plus apparentes que réelles: les malades ont perdu les moyens, on dit parfois l'instrumentalité de l'intelligence, mais si on les soumet à des tests qui contournent les troubles des gestes, de l'orientation dans l'espace, du langage, etc., on s'aperçoit que les capacités opératoires et l'intelligence générale ne sont pas fatalement diminuées.

A ce point de notre exposé, nous devons nous poser la question de savoir dans quelle mesure la pathologie mentale se trouve éclaircie par

les connaissances que nous avons du fonctionnement cérébral et, inversement, dans quelle mesure elle nous instruit des rapports entre la pensée et le cerveau. C'est un problème difficile.

Nous avons dit que des maladies organiques du cerveau étaient capables de déterminer des troubles psychiques; le fait est important, mais ne résout pas le problème de la pathologie mentale: nous ne connaissons pas les anomalies du fonctionnement cérébral qui correspondent aux états psychotiques, nous ne savons même pas si elles existent; et cette réserve est encore plus impérative pour les états névrotiques. Il convient de se libérer des termes d'« organique » et de « fonctionnel » dont la commodité a répandu l'usage, mais qui risquent de fausser la compréhension des phénomènes. Est « organique » une perturbation qui a une correspondance anatomique visible, « fonctionnelle » celle qui n'en a pas; du moins c'est ainsi qu'on l'entendait. De ce point de vue, il n'y a pas forcément une différence de nature entre ces deux types de perturbations. Pour de multiples processus — nutritionnels ou métaboliques par exemple — le passage du fonctionnel à l'organique n'est qu'une question de sévérité et de durée du phénomène pathologique. A côté de ces faits s'en situent d'autres à l'origine desquels il existe un trouble réel de la fonction des neurones qui n'a pas de

correspondance anatomique (certaines épilepsies par exemple) et pour lesquels l'enregistrement de l'électrogénèse cérébrale permet de recueillir un des aspects. Notre ignorance est à ce sujet la conséquence de la précarité de nos moyens d'exploration. Il est certain que les progrès de la microscopie électronique, de la neurophysiologie et de la biochimie nous livreront de nouvelles données objectives. Encore conviendrait-il, en face d'un trouble donné, de faire le partage entre l'anomalie causale et celle qui n'en est que l'expression biologique. Prenons par exemple le cas de la psychose maniaco-dépressive pour laquelle de nombreux arguments — en particulier d'ordre génétique et thérapeutique — conduisent à penser que des facteurs biologiques interviennent dans sa genèse: c'est une chose de découvrir les perturbations électrologiques ou biochimiques — et les systèmes dans lesquels elles existent — qui seraient l'expression biologique de l'accès mélancolique ou maniaque, c'en est une autre de découvrir les facteurs responsables de déclenchement de l'accès. Nous n'en sommes pas là. La schizophrénie pose un problème voisin. Tout en soulignant le rôle des influences d'ordre psychologique qui agissent sur la pensée du schizophrène, on ne peut écarter les faits qui plaident en faveur des composantes biologiques: le rôle des facteurs génétiques; l'efficacité même partielle des traitements tels que l'électro-choc, la cure de Sakel et les médicaments psychotropes; enfin la reproduction de troubles psychiques apparentés à l'aide de différentes drogues, comme le L.S.D. 25.

Et ce n'est pas tout: il est évident que la vie mentale dépend des conditions psychologiques de l'environnement, et donc présente des défauts d'adaptation ou des perturbations dont il serait absurde de prétendre qu'ils ont une origine biologique. Le problème que pose ce vaste domaine des névroses, et sans doute aussi des psychoses, est donc fondamentalement d'ordre psychologique. Mais, dira-t-on, n'y a-t-il pas dans le cerveau une correspondance de l'anxiété, de la structure phobique ou obsessionnelle et à fortiori d'un délire? On a bien sûr le droit de s'en poser la question: une telle masse d'inconnu sépare ce que nous savons des bases physiques de l'esprit et ce que nous observons des phénomènes de la vie psychologiques, que nous n'oserions même pas ébaucher une réponse.



Correspondance entre les différentes régions du corps et leurs zones de commande (somatotopie) sur le cortex cérébral (d'après Penfield)

Recherches physiologiques Cybernétique

En rappelant les principes qui régissent les mécanismes du cerveau, nous avons évoqué

par instants certaines données qui ressortissent à des disciplines autres que l'étude de la pathologie cérébrale. Il est indispensable d'en prendre connaissance même de façon succincte.

La nature de l'influx nerveux — qui est, de façon obligée, un phénomène physico-chimique — n'est pas connue. Mais on sait que la décharge d'une cellule nerveuse a pour corollaire une différence de potentiel. Il est donc, *a priori*, possible d'obtenir un témoignage de l'activité d'un neurone, d'un groupe de neurones ou d'une masse de neurones en recueillant l'activité électrique du tissu nerveux. L'électroencéphalographie et même l'électrocorticographie (dans laquelle les électrodes sont directement posées sur le cortex cérébral) avaient déjà permis un progrès, mais les recherches électrophysiologiques connaissent un nouvel essor grâce à la possibilité où l'on se trouve désormais d'utiliser des micro-électrodes de 1 millièrme de millimètre (c'est-à-dire de l'ordre de grandeur de la cellule nerveuse elle-même), de les placer en n'importe quel point du cerveau (c'est-à-dire au contact de la structure anatomique que l'on veut étudier), et de les laisser longtemps en place sans dommage pour le cerveau de l'animal d'expérience. Comme la stimulation électrique peut provoquer la décharge de l'activité du ou des neurones, il est possible de réaliser toute une gamme d'excitations neuronales par l'intermédiaire de ces mêmes micro-électrodes. Si l'on ajoute que les mêmes techniques de stéréotaxie permettent de détruire avec une précision remarquable tel groupe de cellules ou tel faisceau de fibres à n'importe quel endroit du cerveau, on imagine le champ immense qui s'offre au neurophysiologiste. Ainsi les neurophysiologistes saisissent et analysent les oscillations incessantes de la vie du neurone sous les influences de nature différente et de sens contraire qui se portent à la surface ou sur les prolongements de la cellule. Parce qu'ils peuvent implanter de multiples électrodes dans un cerveau, ils peuvent découvrir les liens anatomo-fonctionnels qui unissent les cellules et les groupes de neurones les uns aux autres. Une nouvelle architecture nerveuse apparaît, non plus fondée sur la vue des éléments anatomiques d'un cerveau mort, mais sur les rapports fonctionnels que ces éléments contractent dans la dynamique de la vie.

Citons deux exemples pour concrétiser ces faits : lorsqu'on provoque une stimulation visuelle, tactile, auditive, etc. (c'est-à-dire lorsqu'un récepteur sensoriel envoie un message dans le système nerveux) on en recueille l'arrivée (ou les répercussions) sur des territoires très précis du cortex où aboutissent les

voies « spécifiques » du système sensitif stimulé ; mais dans la profondeur de l'encéphale on en recueille aussi les conséquences dans un autre système (le système réticulé) qui, lui, n'est pas spécifique de telle ou telle sensibilité, et qui, une fois stimulé, active l'ensemble de la masse cérébrale, un peu à la manière d'un système d'alerte, d'alarme ou d'éveil. Un autre exemple est fourni par les effets de la stimulation d'un petit groupe de neurones du cortex cérébral ; en pareil cas la décharge peut se propager en chaîne à d'autres neurones situés à distance du point stimulé, et cette succession de décharges met au jour des réseaux ou des circuits qui ne sont pas enfermés dans une région du cerveau, mais qui se distribuent dans des territoires nerveux très éloignés les uns des autres.

Dans un ordre d'idées différent, la confrontation des messages sensoriels (dont on peut faire varier à volonté les paramètres) et des caractères temporels et spatiaux de la réponse nerveuse permet de mettre en évidence les caractères physiques du message en fonction desquels la stimulation est discriminée et son intensité transmise. Ce n'est pas dépasser la réalité de nos connaissances que de dire au sujet de l'activité de la rétine et du nerf optique que les processus de codage, d'intégration, d'élaboration de « patterns » se réalisent dès les récepteurs périphériques.

Les faits tirés de la pathologie s'accordent avec ceux de la neurophysiologie pour montrer que la vieille distinction de sensation d'avec perception n'a pas de correspondance aussi simple dans l'organisation nerveuse, qu'il n'existe pas un système défini assurant la sensation qui se poursuivrait par un autre support de la perception. Le processus se déroule dans une succession de systèmes d'intégration sans qu'il soit possible de soutenir que le phénomène psychologique de la perception appartient en propre à tel d'entre eux.

Bien plus, ces techniques physiologiques ont donné de nouveaux développements à la recherche sans doute la plus révolutionnaire de notre temps : celle qui s'attache aux réflexes conditionnés et à l'apprentissage, et qui s'ouvre sur une étude neurophysiologique du comportement.

• • •

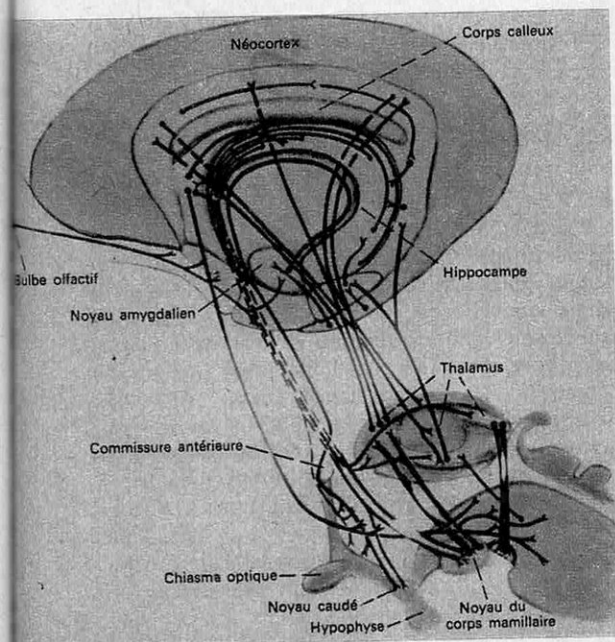
Les laboratoires de psychologie expérimentale hébergent des animaux aux comportements volontairement induits. On ne peut dénier de l'intelligence à ces chaînes de mouvements, qui permettent de satisfaire un besoin, en acceptant les détours des codes, en échappant au danger et même en l'évitant. Parce que cet apprentissage est composé d'éléments

choisis à l'avance pour construire un type prévisible de comportement, il se prête à une analyse rigoureuse. On peut ainsi étudier avec précision : l'établissement, la disparition, la résistance à l'oubli des liaisons conditionnées; le rôle des motivations affectives; l'aptitude à décomposer les variations de l'environnement en fonction des renforcements qui portent sur tel ou tel groupe de stimulations; les possibilités de discrimination par le jeu successif de réussites et d'erreurs. Ces progrès sont l'épanouissement des travaux de I. Pavlov qui, envisageant pour la première fois le cerveau comme un organe fonctionnel et vivant, s'était proposé, à partir de la salive de ses chiens affamés, de s'approcher du cerveau de l'homme. Ces comportements s'édifient sous la pression d'une motivation affective de l'animal, la faim, la soif, la peur, mais leur structure est strictement déterminée par l'environnement. Ils illustrent au plus haut point les possibilités d'adaptation et de l'intelligence dans l'adaptation au monde extérieur. En diversifiant les éléments qui le composent (et souvent avec une ingéniosité remarquable), en les multipliant, en utilisant les récompenses et les punitions pour renforcer

ou contrarier certains actes, on réalise à volonté des comportements dont les supports matériels sont des montages qui ne sont nullement artificiels. Ils sont analogues à ceux qui soutiennent les comportements dont la spontanéité est une apparence qui tient à notre ignorance des facteurs extérieurs qui les ont conditionnés. Mais parce qu'ils sont déterminés par l'expérimentateur, ils peuvent faire l'objet d'une étude physiologique objective.

Tout comportement contient une séquence définie d'éléments; il correspond à une structure, donc à une forme qui se définit dans le temps, c'est-à-dire un « pattern ». Et que connaît-on de la contre-partie matérielle de ce « pattern » ? A vrai dire fort peu de choses : on sait que des stimulations électriques (en particulier du lobe frontal) peuvent entraîner une suspension momentanée du comportement conditionnel (mais ce n'est sans doute pas assimilable à un oubli) ou l'interrompt pendant le temps de passage du courant; mais malgré les micro-électrodes implantées dans différentes régions du cerveau dès avant l'apprentissage, les données électrophysiologiques ne permettent pas encore de savoir comment s'inscrivent les liaisons conditionnelles ni quelles sont les caractères physiques des stéréotypes ainsi élaborés.

Les stimulations électriques sélectives et les destructions très focalisées du cerveau sont amenées à prendre une place prépondérante dans cette neurophysiologie du comportement. On savait déjà que la stimulation ou la destruction localisée à certaines parties du diencephale augmente ou supprime des activités telles que la faim et la génitalité, transforme l'affectivité en libérant des conduites d'agressivité ou de douceur; on savait aussi que ces mêmes perturbations portées sur le système limbique ne modifient pas en plus ou en moins les pulsions instinctives, mais un comportement dans lequel ces pulsions sont intégrées. Aujourd'hui, le développement de ces expériences, leur perfectionnement, qui tient par exemple à ce que les stimulations sont transmises par radio aux électrodes implantées (ce qui n'entrave pas la liberté d'action de l'animal), ne cessent d'apporter des faits nouveaux. Ainsi les animaux apprennent à se stimuler eux-mêmes pour obtenir une récompense; ainsi, la stimulation du noyau médio-dorsal du thalamus du singe provoque une séquence de mouvements orientés vers un but : l'animal marche, saute, se saisit d'un objet et revient à sa place; ainsi encore la stimulation du tubercule quadrijumeau antérieur entraîne une agressivité qui pousse l'animal à attaquer d'autres singes vivant avec lui; mais, fait remarquable, ses attaques sont dirigées spécialement vers



Représentation schématique des principales connexions entre paléo-cortex, juxta-cortex et structures profondes du cerveau, dont certaines ont été ici arbitrairement déplacées vers le bas. L'ensemble forme le système limbique ou cerveau primitif de la vie instinctivo-affective (d'après Brady).

l'animal avec lequel il avait, en temps normal, un comportement hostile et non pas vers les animaux avec lesquels il cohabitait harmonieusement. Dans ces conditions artificiellement provoquées, il faut donc faire intervenir le mode relationnel préalablement établi. D'autres expériences montrent que des stimulations identiques donnent lieu à des résultats opposés dans le comportement affectif et sexuel. Pour comprendre de tels paradoxes il faut accepter que le comportement ainsi créé tient compte de tous les facteurs psychologiques et sociaux propres à l'animal considéré, c'est-à-dire à ce qu'il est convenu d'appeler la personnalité; il faut aussi reconnaître que l'activité nerveuse ainsi provoquée est un ensemble complexe où se mêlent des phénomènes de suppression, de libération et de compensation.

Recourant évidemment à un langage qu'on trouvera à la fois trop général et trop simple, on réunit souvent les facteurs intervenant dans la pensée à trois ordres : les motivations affectives (en particulier la signification affective de la situation), les résultantes des expériences passées (celles-ci intervenant dans les processus d'apprentissage et dans la structure de la personnalité), enfin les capacités intellectuelles. Il est vrai que l'on commence à pouvoir mesurer ou discerner la valeur objective de ces facteurs.

Les acquisitions de l'homme, ses conduites, ses pensées ne se résument pas à l'apprentissage et à ces comportements fabriqués. Il est capable d'induire et de déduire. Il est capable de prendre une conscience réfléchie de ce qu'il ressent, de ce qu'il pense, de ce qu'il fait. Mais il ne peut prendre à la légère les faits de la psychophysiologie animale : ceux-ci lui apportent une image simplifiée des fondements de ses conduites et lui en montrent le caractère inéluctable et universel.

• • •

Dans d'autres laboratoires, des machines cybernétiques reproduisent certaines caractéristiques du système nerveux. Le temps semble déjà passé où l'on s'amusait en s'émerveillant de *Machina Speculatrix*, la tortue de Grey Walter, attirée par la lumière douce, repoussée par la lumière forte, dansant devant sa propre image réfléchie par un miroir, évitant les obstacles et, lorsque ses batteries s'épuisaient, regagnant son logis pour les faire recharger.

La neurocybernétique nous propose actuellement des modèles qui sont faits à l'image d'une structure nerveuse connue — c'est le cas des modèles de nerfs — ou des modèles qui ont une structure sans rapport avec celle du système nerveux, mais qui sont construits pour reproduire un comportement déterminé. Ces machines sont capables d'élaborer des réflexes

conditionnés et d'apprendre. Il n'est plus nécessaire de leur fournir un programme; il suffit de leur montrer ce qu'elles doivent faire et de le leur enseigner. Les dernières-nées, les « perceptions », reproduisent les étapes d'une intégration visuelle. Ils peuvent s'éduquer, exercer une fonction logique d'identification et de sélection et, à partir d'une masse inorganisée, construire par l'expérience un système organisé.

Ne revenons pas sur les critiques qu'il était justifié de porter, non pas à ces machines, mais à certaines spéculations auxquelles elles ont prêté. Ces recherches sont d'un grand intérêt, même si elles ne parviennent encore qu'à une imitation lointaine des phénomènes de la vie. Nous n'avons pas à craindre l'invasion du monde par ces robots, mais nous avons, au contraire, beaucoup à espérer de leur utilisation.

L'une des conséquences de l'essor de la cybernétique a été d'introduire un nouveau mode de pensée et une nouvelle technique dans l'exploration des activités nerveuses : la théorie de l'information, par laquelle les messages que le système nerveux reçoit et émet ne sont plus décrits avec le langage psychologique, mais traités selon leur représentation mathématique; prémices de ce vieux rêve des physiciens de pouvoir un jour exprimer le monde par un système d'équations, par un ensemble conceptuel à structure mathématique.

Relations cerveau-pensée

Mais où en est la relation de la matière et de l'esprit?

Rappelons-le, ce que nous connaissons du fonctionnement du système nerveux amène à penser qu'il n'y a pas de différence de nature entre les réflexes les plus simples, les plus déterminés génétiquement et les mécanismes les plus élevés, les plus complexes, les moins déterminés à la naissance, ceux qui vont s'élaborer au cours de la vie sous la pression des échanges incessants entre l'individu et le monde extérieur.

De même, l'organisation anatomo-fonctionnelle du système nerveux ne nous laisse pas voir une solution de continuité qui autorise à placer l'homme en dehors de l'évolution phylogénique.

Celle-ci montre, en effet, une suite de progrès vers la « perfection », mais il ne lui correspond qu'une « différenciation accrue des possibilités d'adaptation aux exigences variées que les différentes espèces rencontrent dans leur environnement respectif » (Walter Riese). La même idée se dégage de l'analyse non plus de la matière cérébrale, mais du comportement des êtres vivants. « Lorsqu'un com-

portement atteint un certain degré de complexité, il commence à prendre un aspect mental » (J. Lhermitte), et nous serions bien en peine de fixer dans la lignée phylogénique la limite en deçà de laquelle il n'est pas d'activité de l'esprit, et au delà de laquelle la chose mentale fait son apparition. Les expressions d'« instinct » et de « comportements universels » recèlent trop souvent le souci de réduire à une simple mécanique les activités de l'animal pour souligner que l'homme est d'une essence différente. Et pourtant, la migration des oiseaux et des poissons, la construction étonnamment économique des alvéoles de la ruche, celle, savante, de la toile d'araignée en fonction des trois dimensions de l'espace, du vent, de la lumière et peut-être d'autres facteurs, sont des activités qui pour être instinctives n'en supposent pas moins un système remarquablement organisé qui en assure la réalisation.

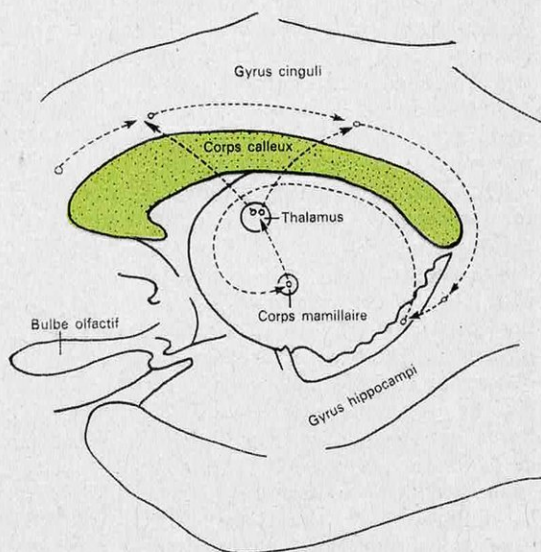
La diversité des comportements individuels de l'homme n'a pas de commune mesure avec celle des animaux même les plus évolués. Celle-ci n'en existe pas moins. D'un autre côté, si l'on considérait l'humanité d'assez haut pour que les variations individuelles s'effacent, n'apercevrait-on pas aussi les formes générales et universelles de nos comportements ? Entre les êtres vivants, nous ne verrons jamais que du plus au moins, écrivait Condillac, alors que Buffon affirma encore à propos des animaux : « la matière n'a ni sentiment, ni sensation, ni conscience d'existence ; et lui attribuer quelques-unes de ces facultés, ce serait lui donner celle de penser, d'agir, de sentir à peu près dans le même ordre et de la même façon que nous pensons, agissons et sentons ». Évidemment c'eût été frôler l'hérésie. Débarrassé de cette crainte, attaché à limiter le raisonnement aux faits observés, le behaviorisme de Watson a bien posé le problème : l'esprit est l'aspect adaptatif des processus biologiques ; c'est l'ensemble des fonctions intelligentes qui veille à la sauvegarde de l'organisme ; l'esprit n'est en fait que le comportement de l'organisme et ce comportement rien d'autre qu'une forme spéciale d'événements physiologiques (Cl. Morgan).

Or, les études physiologiques ne nous livrent pas la nature de cette activité immatérielle de l'esprit. Elles nous apportent ce que d'ailleurs nous cherchons à obtenir, à savoir les contreparties physiques des phénomènes psychologiques ; et encore convient-il de souligner combien ces apports sont limités. Comme chaque fois qu'une nouvelle technique est découverte, beaucoup ont espéré trouver une correspondance physique de la vie mentale dans l'électroencéphalographie. Ces espoirs ont été balayés. Il est hors de question que

cette méthode rudimentaire nous donne de réelles précisions sur les processus psychophysiologiques. Sans doute, les perfectionnements qu'on pourra lui apporter (toposcopie, accumulation des informations par des calculatrices, etc.) permettront de progresser ; mais c'est une illusion et peut-être une erreur de croire que nous saisissons les mouvements de la pensée en recueillant des courants électriques. Quant aux autres techniques par lesquelles on pourrait déceler l'activité nerveuse, elles s'ébauchent à peine, telle la neurochimie qui laisse entrevoir que les « patterns » ont une correspondance dans l'organisation, l'orientation et la distribution des lipoprotéines de la cellule nerveuse.

Activité cérébrale et vie psychologique sont un même phénomène, mais vu sous des points de vue différents. Il est simpliste et faux de croire que la pensée est insérée dans la matière d'une façon analogue à une substance sécrétée par la cellule nerveuse. Soutenir qu'elle en constitue une entité distincte, est également faux et cette affirmation aboutit à nier la relation interne qui existe entre elles. Matière et esprit ne se rencontrent pas en un fameux point de jonction. Ils ne sont pas deux entités qui s'influenceraient l'une l'autre. Ils ont quelque chose en commun, cette relation

Schéma, sur une coupe longitudinale du cerveau passant par le plan médian, du circuit de Papez, qui constitue sans doute le système fondamental de la mémoration.



interne dont nous ne savons pas en quoi elle consiste.

Il n'est pas douteux que l'on approfondisse les corrélations entre le cerveau et la pensée, mais saisira-t-on la nature de leurs liens? La prudence-et la raison s'accordent pour refuser d'y répondre.

Toutefois, on est conduit à se demander si ce problème ne dépasse pas les capacités dont la nature a doté l'homme. La pensée est liée à la matière, mais son essence est immatérielle. Elle devient accessible à autrui lorsqu'elle s'insère dans une structure matérielle que nous pouvons saisir, que ce soit les comportements, que ce soit, à fortiori, le langage. L'homme ne perçoit qu'un monde à trois dimensions qui se déroule dans le temps; il ne peut appréhender que les phénomènes qui sont transformés dans un élément physique qu'il peut recueillir par ses récepteurs et intégrer dans son cerveau. Si l'on considère l'organisation de tout système nerveux, on voit qu'elle se fonde sur des voies d'entrée, des rouages plus ou moins compliqués et des voies de sortie.

On peut certes mesurer les qualités physiques des messages qui parviennent au système nerveux comme les réponses de celui-ci sur les muscles. Cette organisation devient de plus en plus complexe des animaux jusqu'à l'homme, mais son principe demeure. Dans cette évolution, la pensée devient une activité de plus en plus dominante, sans que nous puissions découvrir d'autres modifications structurelles que de nouvelles cellules, de nouvelles voies de passage et d'union. Il n'apparaît pas de nouvelle « sortie » propre à la pensée; l'individu peut prendre conscience de sa pensée, mais celle-ci n'est communicable que par la mise en jeu des effecteurs musculaires, du mouvement et de la parole; ce sont leurs activités et la forme physique des messages que nous pouvons mesurer. Nous sommes sensibles à leur contenu psychologique, mais ce n'est pas la pensée elle-même que nous saisissons à travers eux.

Du point de vue de la biologie, il faut accepter l'inconnu et refuser de le combler par un raisonnement spéculatif. La pensée de Descartes montre bien le danger d'une autre attitude; il fut certainement le premier ou l'un des premiers physiologistes en montrant la nature réflexe des activités nerveuses, mais, dépassant les connaissances de son temps, mêlant ses convictions aux faits, il plaça l'âme dans la glande pinéale. On sait combien cette rencontre dans un reliquat embryonnaire sans valeur fonctionnelle est aujourd'hui inintelligible. I. Pavlov, abandonnant ses expériences pour s'évader dans la psychologie,

proposa une classification typologique des psychoses et des névroses dont la simplicité prête à sourire et dont l'esprit est en totale contradiction avec la rigueur de ses observations physiologiques.

L'homme est fier de son intelligence qui lui permet de dominer notre monde; c'est légitime. Mais il est aussi jaloux de son libre-arbitre, ce qui est contestable. Le célèbre « je suis maître de moi comme de l'univers » a été prôné comme la preuve de sa grandeur et de sa liberté. On conçoit aisément les forces qui, issues des profondeurs de l'être, le conduisent à de telles prétentions, mais oserait-on nier que sa personnalité se construit et se trouve en grande partie déterminée par les forces extérieures qui agissent sur lui? « Donnez à une aiguille aimantée la conscience de ses mouvements, écrivait Leibniz, elle pourra croire qu'ils dépendent d'elle-même, ne sentant pas les attractions insensibles de l'aimant terrestre, comme il arrive que les hommes ne sentent pas les influences de leurs perceptions confuses ».

Que le sentiment de sa propre liberté soit nécessaire pour entretenir dans l'homme son désir d'entreprendre, cela est certainement vrai. Mais la prise de conscience de la part de déterminisme dans la structure de notre personnalité n'en est pas moins importante; elle nous permet de mieux comprendre les autres et nous-mêmes, elle incite à l'indulgence et à la modestie, elle conduit enfin à perfectionner les conditions dans lesquelles nous devons élever et éduquer les autres.

Nous ne voulons pas nous engager dans les domaines de la morale et de la métaphysique qui nous sont étrangers. Ajoutons seulement qu'à mesure que les apports de la science s'accroissent sans que l'intelligence de l'homme progresse, la philosophie et la psychologie voient le champ de leurs spéculations se réduire. « Il ne s'agit plus de dire qu'on partage les idées de tel ou tel philosophe. Il faut prouver, démontrer expérimentalement la vraie philosophie qui n'est que physiologie, parce que ce sont les fonctions de notre corps et de nos organes qui sont mises en jeu ». Voilà les remarques que Claude Bernard notait en 1865, à une époque où l'on considérait que la physiologie était distincte de la psychologie comme la vie du corps l'était de la vie de l'esprit. De fait, la psychologie est devenue objective et expérimentale et toute philosophie qui ne tient pas compte de ces connaissances est une vanité.

**Professeur François LHERMITTE
et Prof. Agr. J. C. GAUTIER**

croissance et développement

L'étude de la croissance et du développement normaux de l'être humain intéresse tous ceux qui, de loin ou de près, ont à s'occuper d'enfants et d'adolescents : parents, éducateurs, travailleurs sociaux, hygiénistes.

Il est particulièrement important de connaître les différents types de croissance et leurs variations normales, considérées souvent à tort comme morbides. Une surveillance constante de cette évolution par les parents et l'entourage permettra un développement harmonieux de l'individu, cette protection devant être adaptée aux besoins et aux capacités de chacun.

Croissance et développement

Les deux termes « croissance » et « développement » sont fréquemment confondus, encore que leur signification soit différente. La croissance se mesure par la balance et le ruban métrique; le développement désigne la maturation des différents éléments participant à cette évolution. La croissance est donc plus facile à apprécier que le développement, les mensurations étant de lecture plus aisée que ne le sont les différentes épreuves fonctionnelles, de plus en plus complexes au fur et à mesure que s'affirment nos techniques.

Croissance et développement sont parallèles. Cependant, à certains stades, l'individu voit s'accélérer son développement alors que sa taille est à peu près stationnaire; à d'autres stades, on assiste à une poussée staturale, sans que pour autant les différentes fonctions subissent d'importantes modifications.

Par exemple, l'étude de la maturation du cortex cérébral montre que les fibres d'association se myélinisent et que les synapses se multiplient, non seulement pendant l'enfance, mais, au delà de celle-ci, jusqu'à la trentaine, longtemps après la fin de la période de croissance.

L'extrême rapidité de croissance du fœtus qui, en moins de 270 jours, passe du stade cellulaire au stade du nouveau-né pesant plus de

trois kilogrammes, explique sa grande vulnérabilité. Toute atteinte traumatique, virale ou toxique du fœtus durant la vie intra-utérine laisse des marques d'autant plus profondes qu'elle a été plus précoce. On peut à ce propos distinguer : les *embryopathies*, qui frappent avant le 3^e mois de la grossesse et sont à l'origine des redoutables séquelles de la rubéole et de la thalidomide, par exemple; les *fœtopathies*, dont les séquelles sont moins massives.

Certaines atteintes peuvent retarder seulement croissance et développement qui, ultérieurement, reprendront. D'autres touchent de façon quasi spécifique tel ou tel organe, tel tissu. C'est ainsi que tel virus aura une affinité particulière pour l'ectoderme (1) qui donne naissance au système nerveux; de même une carence vitaminique, telle que celle en vitamine D, entraînera des malformations du squelette plus ou moins sévères, plus ou moins réversibles suivant la date du traitement; de même encore, un trouble endocrinien tel que l'absence de sécrétion des hormones thyroïdiennes provoquera une insuffisance du développement statural et mental aboutissant à un nanisme déformant et à une idiotie améliorables par un traitement substitutif (opothérapie thyroïdienne).

Les lois de la croissance

Croissance et développement obéissent à des lois qui doivent être connues pour que les besoins de chacun soient satisfaits. Encore faut-il tenir compte des importantes variations individuelles qui font que chaque individu doit être envisagé isolément. Pour s'en convaincre, s'il en était besoin, il n'est que d'examiner les enfants d'une classe de fin d'études (6^e) dont l'âge moyen est de 11 ans. Il est bien évident que leurs besoins alimentaires, pour ne citer que ceux-ci, sont extrêmement différents de l'un à l'autre.

(1) Feuillet externe de l'œuf fécondé lors d'un de ses premiers stades de développement (gastrula)

croissance et développement

La croissance s'étend de façon ininterrompue de la conception, premier moment de la vie intra-utérine, jusqu'à la complète maturité, c'est-à-dire l'âge adulte. Mais elle ne se déroule pas uniformément et subit des phases de ralentissement et d'accélération, obéissant à des lois précises. Il existe deux stades de croissance rapide séparés par un stade de croissance uniforme et d'accélération plus lente. Le premier stade de croissance rapide couvre la vie intra-utérine; le ralentissement s'inscrit au cours de la période dite « préscolaire ». Le deuxième stade débute avant la puberté, se poursuit durant l'adolescence et se termine à l'âge adulte, quand la croissance prend fin.

Tissus et organes obéissent à ces stades de croissance rapide, mais avec de nettes différences d'amplitude et de chronologie. Par exemple, durant la vie intra-utérine, l'accroissement statural est en avance sur l'accroissement pondéral, qui atteint son maximum dans les dernières semaines du terme. Le fœtus de six mois est proportionnellement beaucoup plus grand qu'il n'est gros, alors que chez l'adolescent, l'amplitude de la courbe pondérale est relativement supérieure à celle de la courbe staturale. Cette différence s'étant amorcée au stade de ralentissement, l'accroissement du poids s'élève légèrement tandis que celui de

la taille continue à s'abaisser. A cette période, le périmètre thoracique s'élargit, les masses musculaires et le tissu cellulaire sous-cutané s'épaississent, de sorte qu'un enfant de 10 ans apparaît nettement plus robuste qu'un enfant de 5 ans, d'autant que l'on note alors un renforcement du tonus musculaire et ligamentaire.

Certains organes ne participent qu'à l'une seulement des périodes de croissance rapide, d'autres subissent une évolution complètement différente. L'encéphale croît rapidement, puis s'arrête avant que ne débute le second stade de croissance rapide. A la naissance, il atteint le quart du volume de celui de l'adulte, alors que le poids du nouveau-né est seulement le vingtième. Son accroissement durant les deux premières années de la vie sera de 70 %. On sait que le volume du crâne est proportionnellement plus important chez le nouveau-né et durant la première enfance. Cette croissance rapide explique combien sont graves, de par leurs séquelles, les lésions cérébrales de l'enfance, quelle qu'en soit la cause. Par contre, les organes génitaux restent relativement peu développés durant les dix premières années, puis croissent rapidement.

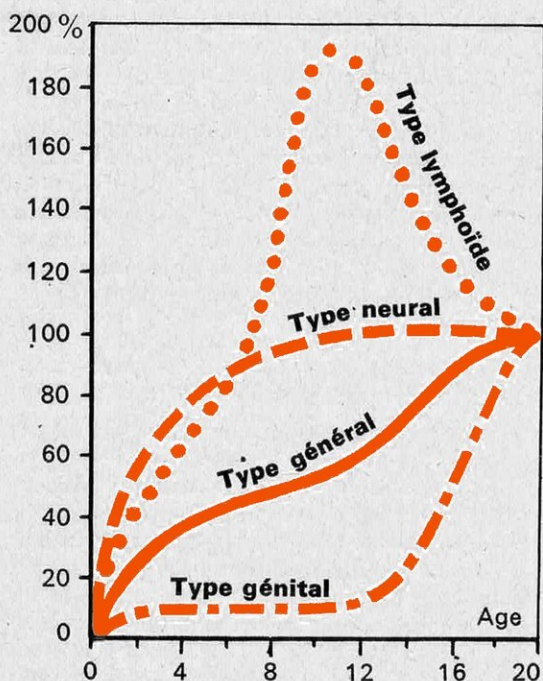
C'est l'inverse en ce qui concerne les tissus lymphoïdes. On sait que ganglions lymphatiques et amygdales apparaissent comparative-ment de volume plus important chez le jeune enfant, ce qui semble avoir été à l'origine d'amygdalectomies peut-être intempestives. Mention particulière doit être faite du thymus, qui obéit au type évolutif du tissu lymphoïde de façon exemplaire.

L'épaisseur du tissu cellulaire sous-cutané atteint son maximum chez le bébé de 9 mois, puis elle diminue pour reprendre avant le début de la puberté.

La croissance musculaire est sensiblement parallèle à la croissance générale, mais se prolonge au delà de celle-ci. Le poids et la taille définitives acquis, il s'en faut que le développement musculaire ait atteint son maximum.

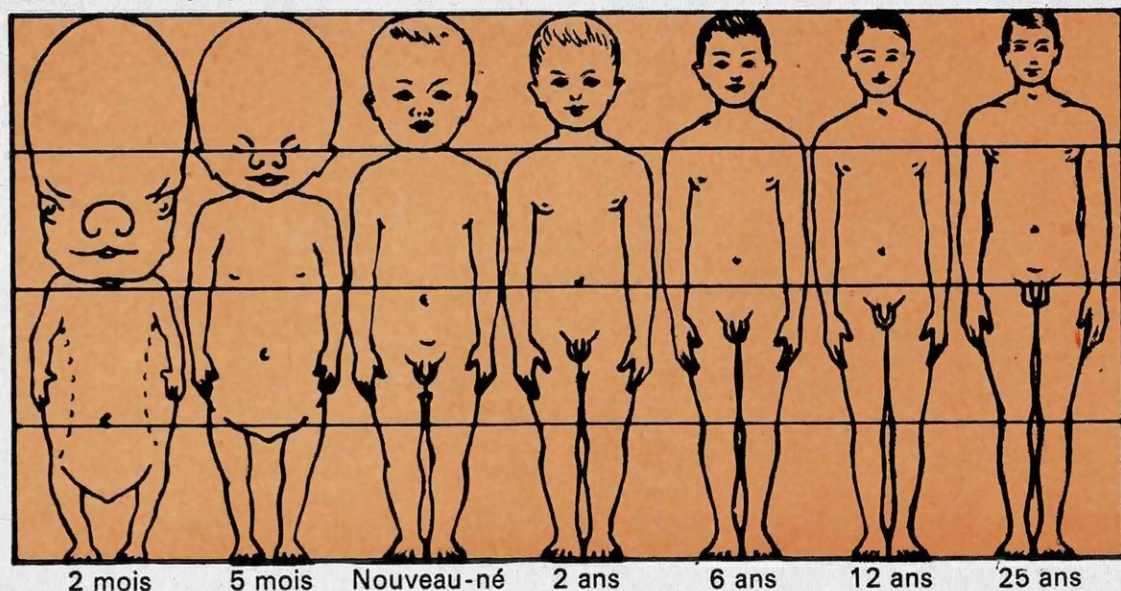
En cours de développement, la morphologie de l'individu subit d'importantes modifications, la croissance des différentes parties du corps n'étant pas uniforme. Le nouveau-né a une tête volumineuse par rapport au reste de son corps, des membres courts. Puis, de 6 mois à la puberté, les membres se développent plus vite que le tronc, celui-ci plus vite que la tête. A la puberté, tronc et membres se développent au même rythme, mais après la puberté le tronc continuera sa croissance alors que les membres ont cessé la leur.

Le passage à la station verticale, l'acquisition de la marche, joints à un développement



Les différents types de croissance tissulaire exprimés en pourcentage de la croissance globale. On note la régression du tissu lymphoïde après une phase d'accroissement très rapide (d'après Scammon).

Evolution des proportions du corps de l'embryon de 2 mois à l'adulte (d'après Robbins)



musculaire encore peu important, entraînent chez le petit enfant une lordose lombaire avec saillie en avant de l'abdomen, attitude qui se modifiera par la suite, la sangle abdominale devenant plus robuste, le bassin se relevant.

Nous avons signalé plus haut les importantes variations physiologiques qui s'observent au cours du développement d'un enfant à l'autre. Les courbes de développement des différentes variables, étudiées sur une population suffisamment vaste pour être statistiquement valables, affectent la forme normale « en cloche ». Lorsque la valeur de tel indicateur de croissance s'écarte nettement de celle des sujets du même âge et du même sexe, il importe d'en déceler la ou les causes.

Cependant, on ne saurait trop insister sur cette variabilité. Toutes ces normes doivent être considérées plus comme des ordres de grandeur que comme des valeurs moyennes. La diffusion dans le public de nombre de ces courbes, dites idéales, courbe pondérale de la première enfance par exemple, n'est pas sans susciter des angoisses maternelles qui aboutissent souvent, dans le cas particulier, pour peu que le poids du nourrisson soit inférieur à celui inscrit sur la courbe, à un gavage générateur d'anorexie mentale (refus de l'alimentation).

Les indicateurs de croissance

Parmi les indicateurs de croissance, on retiendra particulièrement l'étude du développement osseux et du développement dentaire.

L'étude du développement osseux est facile par la lecture de la radiographie des articulations, ce qui permet de déterminer « l'âge osseux » de l'enfant. Les points d'ossification des petits os, des apophyses (éminences à la surface des os) et des épiphyses (extrémités) des os longs apparaissent en effet dans un ordre déterminé et à un moment précis. Jusqu'à l'âge de 11 ans, l'âge osseux sera apprécié par le nombre des points d'ossification normalement en place. Au delà de cet âge, tous les points étant apparus, on se fondera sur l'aspect des soudures des épiphyses au corps de l'os long. En clinique, on se contente d'apprécier le degré de maturation osseuse à la lecture d'une radiographie de la main et du poignet. L'âge osseux est sensiblement plus en avance chez la fille que chez le garçon, avance de deux ans environ au moment de la puberté. Ici encore, la variabilité est extrême et certains écarts ne doivent pas être tenus pour pathologiques. Cet âge osseux est en rapport étroit avec d'autres aspects du développement, en particulier l'apparition des caractères sexuels secondaires et des premières règles.

Le développement dentaire, qu'il s'agisse de la première ou de la deuxième dentition, s'effectue aussi selon un ordre déterminé et à une date précise, avec, ici encore, de larges variations individuelles qui ne sont guère liées à une avance ou un retard général de croissance et de développement, la dentition paraissant évoluer pour son propre compte.

Il est classique de diviser le temps qui s'écoule de la conception à l'âge adulte en cinq périodes schématiques, mais suffisamment

croissance et développement

CHRONOLOGIE DE LA DENTITION (D'APRÈS LOSCH)						
PREMIÈRE DENTITION (DENTS DE LAIT)						
	CALCIFICATION		ÉRUPTION		CHUTE	
	Début à	Terminée à	Mx supérieur	Mx inférieur	Mx supérieur	Mx inférieur
Incisives médianes	5 ^e mois fœtal	18-24 mois	6-8 mois	5-7 mois	7-8 ans	6-7 ans
Incisives latérales	5 ^e mois fœtal	18-24 mois	8-11 mois	7-10 mois	8-9 ans	7-8 ans
Canines	6 ^e mois fœtal	30-36 mois	16-20 mois	16-20 mois	11-12 ans	9-11 ans
Premières molaires	5 ^e mois fœtal	24-30 mois	10-16 mois	10-16 mois	10-11 ans	10-12 ans
Secondes molaires	6 ^e mois fœtal	36 mois	20-30 mois	20-30 mois	10-12 ans	11-13 ans
SECONDE DENTITION (DENTS DÉFINITIVES)						
	CALCIFICATION		ÉRUPTION			
	Début à	Terminée à	Mx supérieur	Mx inférieur		
Incisives médianes	3-4 mois	9-10 ans	7-8 ans	6-7 ans		
Incisives latérales	mx sup. 10-12 mois mx inf. 3-4 mois	10-11 ans	8-9 ans	7-8 ans		
Canines	4-5 mois	12-15 ans	11-12 ans	9-11 ans		
Premières prémolaires	18-21 mois	12-13 ans	10-11 ans	10-12 ans		
Secondes prémolaires	24-30 mois	12-14 ans	10-12 ans	11-13 ans		
Premières molaires	naissance	9-10 ans	6-7 ans	6-7 ans		
Secondes molaires	30-36 mois	14-16 ans	12-13 ans	12-13 ans		
Troisièmes molaires	mx sup. 7-9 ans mx inf. 8-10 ans	18-25 ans	17-22 ans	17-22 ans		

individualisées pour que cette subdivision mérite d'être conservée. Ce sont : la période prénatale, la période néo-natale, la période du nourrisson, la période préscolaire, la période scolaire, l'adolescence.

Gestation et premier âge

La période *prénatale* est d'une importance capitale, l'extrême rapidité de croissance rendant compte de la grande vulnérabilité de l'individu. Elle est divisée en deux périodes : la période embryonnaire qui s'achève à la fin du troisième mois, et la période fœtale, durant laquelle les organes, suffisamment différenciés, ne risquent plus d'être exposés aux malformations. Au milieu de cette période, le fœtus a atteint 70 % de la taille et 20 % seulement du poids qu'il aura à la naissance. Le dernier trimestre de la période prénatale se caractérise donc par une prise de poids de plus en plus rapide. Vers le milieu de ce trimestre, le fœtus grossit de plus de 200 grammes par semaine, pour peser, environ, 3,5 kilogrammes à la naissance. Le poids de naissance est un bon témoin du développement de l'organisme.

La période *néo-natale* correspond au premier mois du nouveau-né. Pendant les premiers jours, l'enfant perd du poids d'autant plus

qu'il est né plus gros; puis la courbe se redresse et le poids de naissance est repris durant la deuxième semaine. Le nouveau-né est difficile à mesurer. Sa taille moyenne est de 50 cm. Il est enduit d'une sorte de graisse, le « vernix caseosa », qui ne persiste que quelques heures; un fin duvet, le « lanugo », le recouvre, qui tombera à la fin de la première semaine. Le périmètre crânien est égal au périmètre thoracique et l'abdomen est saillant, du fait du relâchement des muscles de la sangle abdominale. Les proportions du corps sont l'inverse de ce qu'elles seront plus tard, le segment inférieur étant beaucoup plus court que le segment supérieur. Le thymus (glande à sécrétion interne située à la partie inférieure du cou) est volumineux et continue à augmenter jusqu'à l'âge de 5 ans. Il a triplé alors le poids qu'il avait à la naissance.

La croissance du nourrisson

La période du *nourrisson* s'entend de la fin de la période néo-natale à la fin de la troisième année. Elle comprend trois étapes : la première va jusqu'au 6^e mois, date d'apparition de la première dent, correspondant en gros au début du sevrage; la deuxième étape va de six à dix-huit mois, période durant laquelle l'ali-

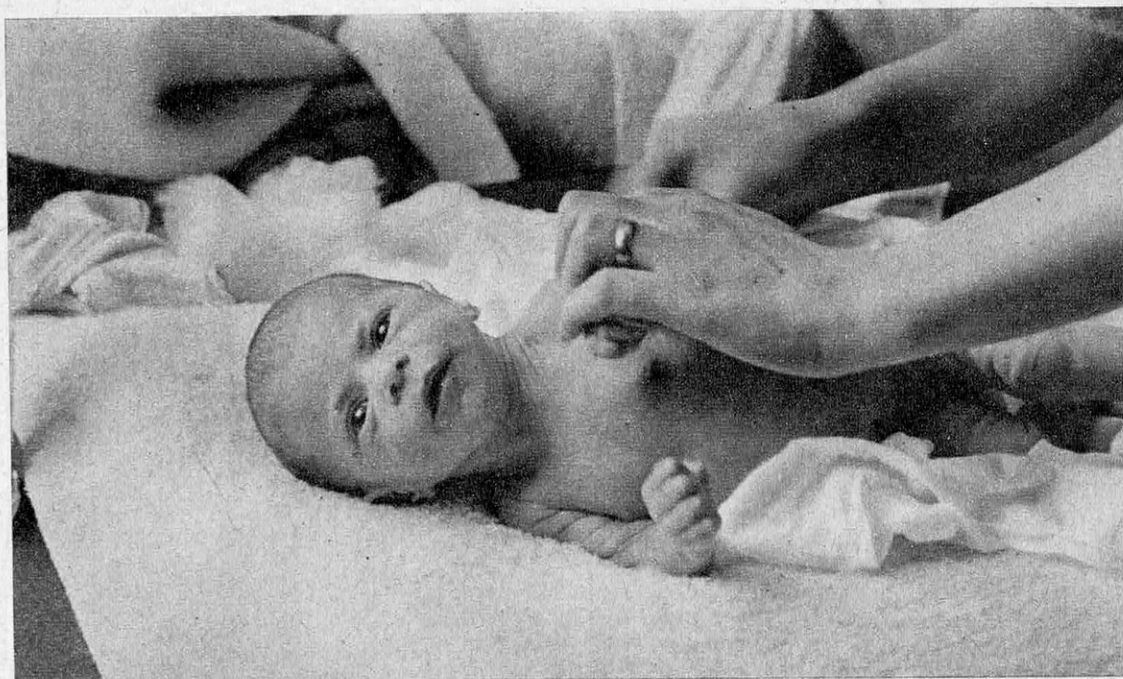


PHOTO M. TOSCAS

L'enfant à la période néo-natale

LES PHASES DU DÉVELOPPEMENT, DE LA CONCEPTION A L'AGE ADULTE (D'APRÈS NELSON)

Période	Âges approximatifs	Phénomènes caractéristiques
Embryonnaire	1 ^{er} trimestre de la vie prénatale	Différenciation rapide, apparition des organes.
Début de la vie fœtale	2 ^e trimestre de la vie prénatale	Croissance accélérée, élaboration des structures, premières activités fonctionnelles.
Fin de la vie fœtale	3 ^e trimestre de la vie prénatale	Accroissement rapide de la masse du corps, achèvement de la préparation à la vie post-natale.
Accouchement	Risque de traumatisme et d'anoxie, arrêt de la circulation placentaire.
Nouveau-né	1 ^{er} mois de la vie post-natale	Début de la respiration et des autres fonctions, adaptations circulatoires post-natales.
Nourrisson proprement dit ...	1 mois à 1 an	Croissance et maturation rapides, maturation fonctionnelle accrue, notamment celle du système nerveux.
Transition	de 1 à 2 ans	Ralentissement de la croissance, progrès de la marche, des autres activités motrices volontaires et du contrôle des fonctions excrétrices.
Pré-scolaire	de 2 à 6 ans	Croissance lente, activités physiques accrues, meilleure coordination des fonctions et des mécanismes moteurs : l'enfant apprend rapidement.
Scolaire	filles : de 6 à 10 ans garçons : de 6 à 12 ans	Croissance stationnaire, développement de l'adresse manuelle et de l'intellect.
Pré-pubérale	filles : de 10 à 12 ans garçons : de 12 à 14 ans	Croissance accélérée, prise de poids rapide, premières modifications dans la sphère endocrinienne et dans la morphologie des organes génitaux.
Puberté	filles : de 12 à 14 ans garçons : de 14 à 16 ans	Maturation des caractères sexuels secondaires, croissance maximum.
Post-pubérale	filles : de 14 à 18 ans garçons : de 16 à 20 ans	Ralentissement et fin de la croissance, développement musculaire rapide et adresse accrue, développement et maturation rapide de la fonction sexuelle, besoin de responsabilité et d'indépendance.

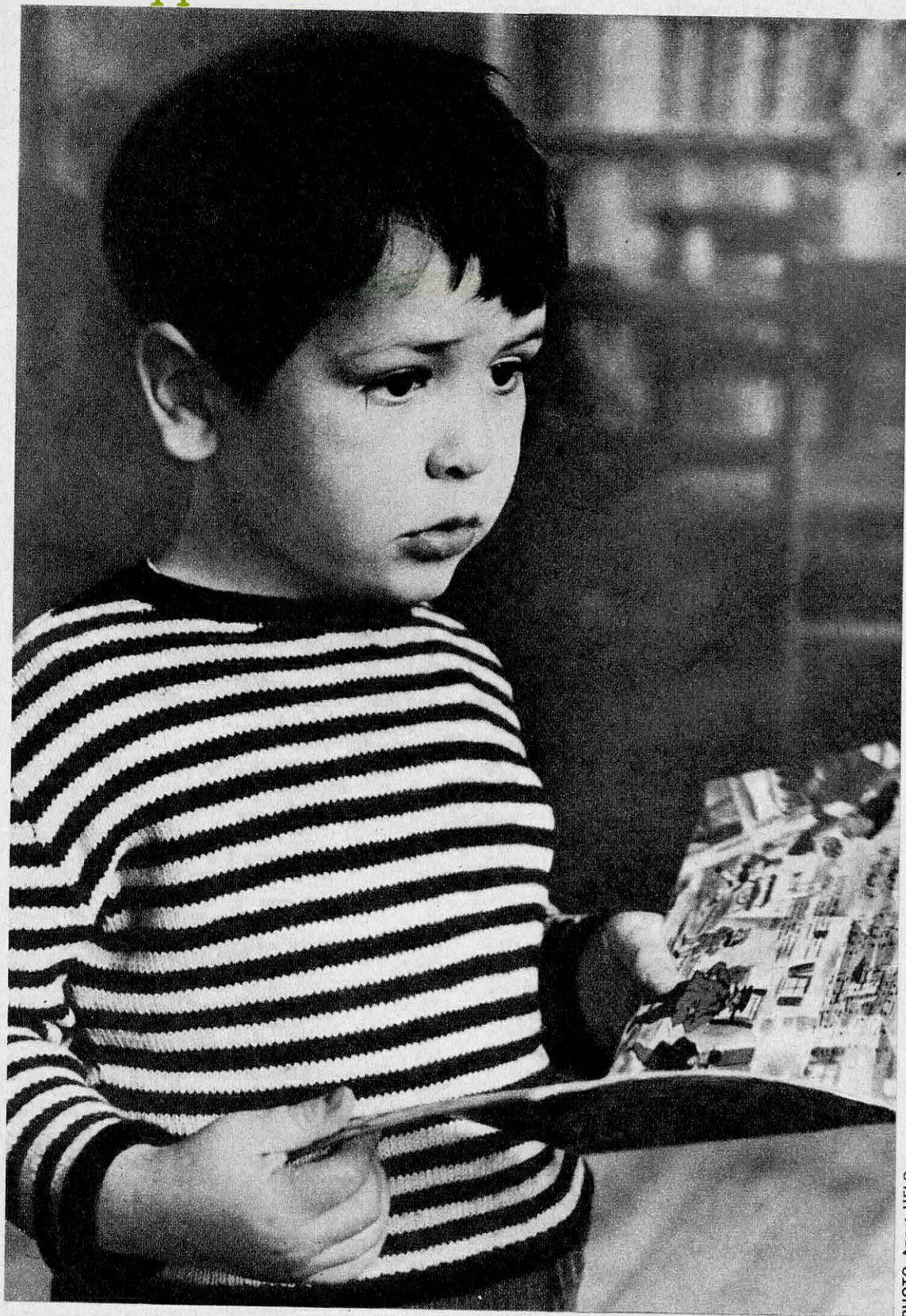


PHOTO Annet HELD

Vers la fin de la première enfance

mentation se diversifie, devient solide, et où la marche apparaît. A la troisième période, de 18 mois à 3 ans, une étape décisive est franchie avec l'acquisition du langage.

Le nourrisson a une croissance pondérale d'abord très rapide; durant les trois premiers mois, son poids augmente chaque jour de 30 grammes. Mais la courbe pondérale s'infléchit à partir de cette date, de sorte que le nourrisson a doublé son poids de naissance à 5 mois, triplé à un an, et le quadruple seulement à 2 ans et demi. La graisse sous-cutanée s'épaissit jusqu'aux environs du 9^e mois, ce qui donne au nourrisson son aspect potelé et quelque peu joufflu, puis diminue. Même ralentissement de la taille, qui augmente de 20 à 22 cm durant la première année, de 12 cm seulement durant la deuxième année, la taille ayant doublé entre la naissance et 4 ans. La croissance très rapide du cerveau pendant la première année entraîne une augmentation du périmètre crânien, de 17 % à 3 mois, de 25 % à 6 mois, de 33 % à un an. Cette croissance se ralentit de plus en plus, de telle sorte que, à 6 ans, le périmètre crânien n'est que de 50 % plus large qu'à la naissance, ayant pratiquement atteint les dimensions qu'il aura chez l'adulte.

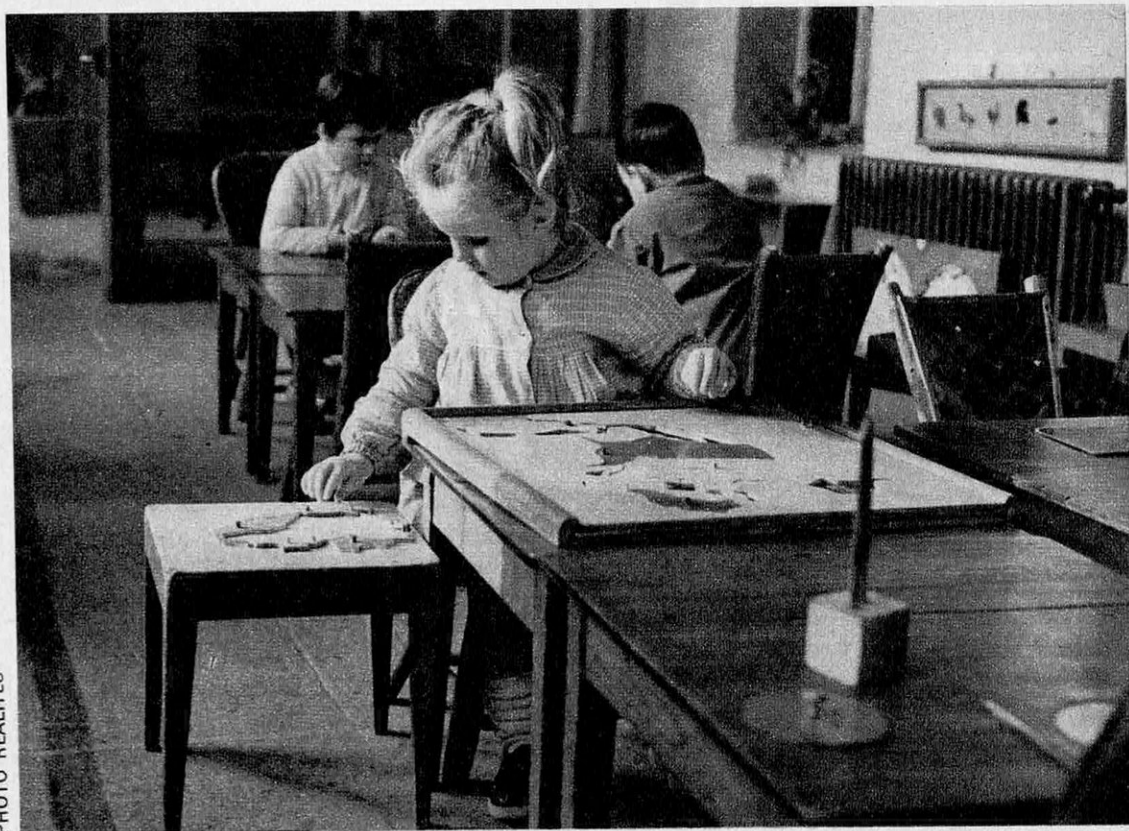
Cette augmentation rapide des premiers

mois se fait grâce à la disjonction des os du crâne, qui dessinent les fontanelles. La fontanelle antérieure, seule accessible à l'examen clinique, se ferme entre le 8^e et le 15^e mois.

De l'enfant à l'adolescent

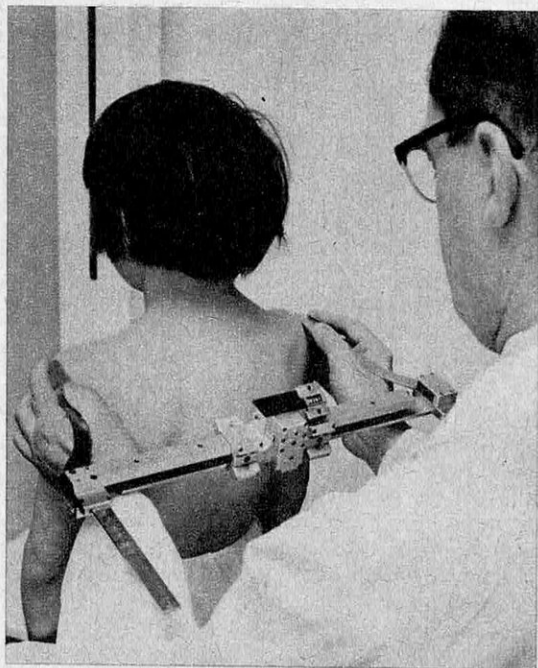
La période *préscolaire* s'étend de la 3^e à la 6^e année, âge auquel l'enfant quitte l'école maternelle pour entrer à la « grande école ». C'est une période de croissance relativement lente. Le gain moyen de poids est de 2,250 kg par année; la taille augmente chaque année de 5 à 6 cm, de sorte que, grandissant plus vite qu'il ne grossit, l'enfant « déboule » et paraît mince et élancé. On note en outre une hyperlaxité ligamentaire et une relative faiblesse musculaire. La première dentition, achevée à 30 mois, tombe à partir de 6 ans et aura complètement disparu à 13 ans. Elle comporte 12 dents de moins que la dentition définitive, qui apparaît dès l'âge de 6 ans, pour s'achever entre 17 et 22 ans.

La période dite *scolaire* (scolarité primaire) s'étend de 6 ans à la puberté (approximativement 10 ans chez la fille, 12 ans chez le garçon). A ce moment, la courbe pondérale s'élève, la courbe staturale s'infléchit, et l'enfant n'a plus



La période pré-scolaire (Ecole de Rennes)

croissance et développement



LABORATOIRES SANDOZ

La mesure de la largeur d'épaule, un contrôle de croissance normale à la période scolaire.

cet aspect quelque peu malingre de la période précédente. Les os de la face se développent rapidement, ce qui contribue à faire perdre à la physionomie son caractère enfantin. La dentition définitive se met en place, ce qui requiert une surveillance rigoureuse par le stomatologiste, qui devra fréquemment prévenir ou corriger des défauts d'alignement, des anomalies de l'articulé dentaire.

L'adolescence

L'adolescence est cette période de la vie durant laquelle la croissance subit une nouvelle poussée et qui est caractérisée par de profondes modifications qui vont transformer l'enfant en un adulte. Elle débute au moment de la poussée de croissance staturale rapide, plus accélérée chez la fille que chez le garçon, et qui dure deux à trois ans.

On a l'habitude de diviser cette période en trois stades :

- la pré-puberté, caractérisée par une croissance staturale rapide et par l'apparition des caractères sexuels secondaires;

- la puberté, moment où, chez la fille, apparaissent les premières règles (ménarches) et chez le garçon la première éjaculation;

- la post-puberté, période à limite supérieure peu précise, caractérisée par un arrêt progressif de la croissance staturale, tandis que

la croissance pondérale et la maturation morphologique et physiologique des divers organes se poursuit encore.

L'aptitude à la procréation apparaît comme le pivot de cette longue période. Elle est généralement, mais non constamment, un peu retardée par rapport à la puberté.

La puberté chez le garçon

Chez le garçon, le premier signe de la puberté est l'amorce du développement des organes sexuels; cette période se situe entre 10 et 11 ans. A 12-13 ans, la pilosité pubienne devient rapidement drue et pigmentée, et vers 14 ans apparaît le duvet de la lèvre supérieure qui précède la barbe et coïncide avec la modification de la structure du larynx. Pendant la post-puberté, la barbe commence à pousser.

En même temps que cette évolution des caractères sexuels primaires ou secondaires, tout le corps de l'adolescent subit une profonde modification morphologique.

La vitesse de croissance qui se ralentissait progressivement depuis la naissance s'accélère brutalement, véritable signal-symptôme du début de l'adolescence. Cette poussée rapide se termine aux environs de 15-16 ans, c'est-à-dire à la puberté même, et se ralentit aussi vite qu'elle s'est accélérée. Cependant cet allongement va se poursuivre plus longtemps que chez la fille et ne s'arrête que vers 20-21 ans. L'accroissement pondéral est encore plus important et beaucoup de garçons passent par une phase de relative obésité. La musculature s'affirme après la puberté, l'adolescent n'a donc pas encore la force musculaire qui sera sienne à l'âge adulte. Néanmoins, le myocarde ne croît pas toujours aussi rapidement que les muscles du squelette. Cette discordance ne doit pas être ignorée par les maîtres d'éducation physique; on ne peut demander aux adolescents les performances que suggère leur aspect morphologique.

Pendant cette croissance, les proportions du squelette sont modifiées: les membres inférieurs démarrent leur croissance les premiers et l'arrêtent avant que l'allongement du tronc ait atteint son terme. Ceci donne à certains adolescents prépubères une allure d'échassier. Le rapport segment supérieur/segment inférieur tombe au-dessous de l'unité de 12 à 14 ans et revient à 1 à ce moment. Le diamètre bi-acromial (l'acromion est l'apophyse qui termine l'épine de l'omoplate) reste supérieur au diamètre bi-trochantérien (le trochanter est une saillie volumineuse à la partie externe du col du fémur) et grandit considérablement après 13 ans, ce qui constitue un signe de différenciation sexuelle; le thorax

s'élargit, le bassin reste étroit. La lordose lombaire physiologique s'accroît, mais pas autant que chez la fille.

La seconde dentition s'achève (d'une manière identique entre les deux sexes) : les canines apparaissent entre 9 et 12 ans aux deux maxillaires, les prémolaires entre 10 et 13 ans, les secondes molaires entre 12 et 13 ans et les troisièmes molaires, dites « dents de sagesse », entre 17 et 22 ans.

L'âge osseux se détermine, non plus par l'apparition des points d'ossification dont le dernier, le pisiforme (c'est l'os le plus interne de la première rangée du carpe), se dessine à la fin de la onzième année, mais par la soudure des épiphyses. Cette soudure est très importante car elle signe l'arrêt définitif de la croissance du segment osseux intéressé. La croissance de certains segments se poursuit au delà de 18 ans chez le garçon.

Les modifications de la puberté intéressent enfin tous les éléments de la peau : l'augmentation de la sécrétion sébacée réalise la séborrhée physiologique, nette surtout autour du nez. Les glandes sudoripares, surtout axillaires et ano-génitales, augmentent considérablement leur activité; l'acné peut apparaître vers 16-17 ans.

La puberté chez la fille

Chez la fille, la puberté commence plus tôt, et dès l'âge de 9-10 ans on peut en déceler les signes avant-coureurs : développement des os du pelvis et surélévation des mamelons. Le sein lui-même s'hypertrophie plus tard avec l'apparition des canaux galactophores et de la graisse. La glande n'atteindra son volume définitif que longtemps après les premières règles. La pilosité apparaît dès 10-11 ans, donc deux ans en moyenne avant celle du garçon. La croissance des organes génitaux internes et externes se fait entre 11 et 12 ans et les premières règles surviennent actuellement en France vers 13 ans et demi.

La croissance staturale de la fille, plus rapide au début que celle des garçons, s'arrête plus précocement, deux ou trois ans après les premières règles. De sorte qu'entre 11 et 14 ans, la taille moyenne des filles est plus élevée que celle des garçons (2 cm de différence à 13 ans et demi); elle s'égale à 15 ans, pour devenir inférieure (3 cm) à partir de 16 ans.

A partir de 12 ans, le rapport entre le diamètre bi-acromial et le diamètre bi-trochantérien se modifie au bénéfice de ce dernier : le bassin commence à s'élargir; en même temps, la lordose lombaire devient plus accusée que chez le garçon et la silhouette prend un aspect nettement féminin.

Le tissu sous-cutané devient plus important que chez le garçon et ceci peut entraîner une véritable obésité parapubertaire.

La maturation du squelette et des autres organes est semblable à celle que nous avons décrite chez le garçon.

La fonction reproductrice

Ces transformations morphologiques vont de pair avec l'apparition de fonctions nouvelles et la modification de certaines autres.

La fonction principale qui débute à la puberté est la fonction reproductrice. Chez le garçon, l'aspect des coupes histologiques du testicule témoigne de cette maturation; dans la masse des cellules indifférenciées les lumières des tubes séminifères apparaissent vers 11 ans. Les cellules de Sertoli, qui forment l'assise externe des tubes, commencent à les tapisser à partir de 12 ans. Les méiose (division de maturation des spermatocytes) se font à partir de 14 ans, âge où apparaissent également les cellules de Leydig (responsables, par la sécrétion des hormones mâles, de l'apparition des caractères sexuels secondaires).

Moins secrète et plus tardive est l'évolution de la voix qui devient plus grave vers 15 ans. La mue, hésitation entre deux registres, précède ce moment. Des études psychométriques établissent que la « croissance intellectuelle » s'arrête vers 15 ans; cette notion est actuellement remise en question par certains. C'est à la puberté que, d'après N. J. Krasnogorski, le contrôle régulateur du cortex cérébral acquiert sa pleine puissance; les réflexes sexuels conditionnés se constituent pour se dérouler selon les lois de tous les autres réflexes conditionnés. Ces hypothèses nous paraissent plausibles, mais ne sont peut-être pas démontrées. Il semble que la modification du comportement à cet âge est dû non seulement aux influences extrinsèques (apprentissage, éducation, etc.) et à la poussée hormonale, mais aussi à une certaine maturation cérébrale.

D'ailleurs, tous les tissus participent à cette maturation qui reste encore assez mystérieuse dans sa nature biochimique, et les glandes endocrines autres que sexuelles y prennent part. L'hypophyse ralentit puis tarit sa sécrétion d'hormone de croissance. La thyroïde augmente la fabrication de la thyroxine, et la cortico-surrénale intensifie la production des hormones androgènes.

Chez la fille, la puberté signifie le début de l'activité génitale cyclique. Au niveau de l'ovaire, un parmi les 70 000 à 400 000 follicules primitifs commence à mûrir et à sécréter les œstrogènes. Cependant les modifications de la paroi utérine ainsi déclenchées, et qui aboutissent

croissance et développement

tissent aux premières règles, ne s'accompagnent pas en général, pendant les premiers cycles, d'une ponte ovulaire.

Le mécanisme neuro-endocrinien de la puberté

Pour comprendre comment s'effectuent les modifications morphologiques et physiologiques qui surviennent à la période pubertaire, il faut envisager le rôle du système nerveux central, de l'antéhypophyse (partie antérieure de l'hypophyse), des glandes endocrines périphériques et des organes-cibles sensibles aux différentes hormones.

Le facteur déclenchant reste inconnu, mais il n'y a aucun doute qu'il entre en jeu lorsqu'est réalisé un certain degré de maturation du système nerveux central. On ne peut mieux comparer le déclenchement de la puberté qu'à un stade où certaines performances motrices ou psychiques, jusque-là impossibles à accomplir, deviennent faisables. L'étude des points d'ossification montre qu'au-dessous d'un certain âge osseux, la puberté ne peut pas être déclenchée. Il semble donc que la maturation du système

nerveux central ne soit pas indépendante du degré de maturité de tous les autres tissus, de l'organisme entier, maturité qui dépend elle-même de l'activité thyroïdienne, de l'hormone de croissance, de la nutrition et des facteurs génétiques. On ignore encore si ces maturations sont simplement en corrélation l'une avec l'autre, ou s'il existe de véritables récepteurs informant le cerveau du degré de maturation des organes récepteurs, qui seraient analogues à ceux qui sont sensibles aux taux de différentes hormones.

Les rapports souvent étroits entre l'état psychique de l'adolescent et la vitesse de son développement pubertaire sont une autre preuve du rôle du cortex cérébral.

Il est sûr, bien qu'on ne puisse le localiser d'une manière précise dans l'hypothalamus, qu'il existe dans cette structure un mécanisme régulateur de la production, par le lobe antérieur de l'hypophyse, des hormones gonadotropes, c'est-à-dire celles qui interviennent dans le développement et le fonctionnement des organes génitaux.

Contrôlée par l'hypothalamus, l'antéhypophyse constitue bien l'organisateur du déclenchement pubertaire. Celui-ci apparaît lorsque le taux d'une gonadostimuline (hormone de maturation folliculaire ou FSH), qui jusqu'alors se maintenait à un niveau très faible, monte brutalement (chez la fille un an avant les premières règles, chez le garçon entre 12 et 13 ans).

En même temps se produit un soudain accroissement de la production d'androgènes (hormones mâles) par le cortex surrénal. Ainsi existe-t-il, à l'âge prépubertaire, une sécrétion d'androgènes et de gonadostimulines égale dans l'un ou l'autre sexe.

Cette sécrétion est encore relativement faible, mais les transformations morphologiques et physiologiques qu'elle provoque dans les tissus et organes génitaux et les sécrétions hormonales nouvelles qu'elle y suscite renforcent rapidement son action en l'orientant différemment dans l'un et l'autre cas suivant la détermination génétique du sujet envisagé.

D'autres hormones contribuent dans les deux sexes au développement pubertaire général. La thyroïde, certes moins active qu'aux premières années de la vie, contribue à l'action de l'hormone de croissance. Elle accélère la croissance staturale, modifie les proportions du squelette, préside à l'ossification des cartilages, à l'éruption dentaire et au développement du cerveau.

La sécrétion de l'hormone de croissance, qui jusqu'à la période pubertaire joue un rôle essentiel, se tarit par un mécanisme encore dis-



PHOTO Annet HELD

Au seuil de l'adolescence

cuté. La soudure diaphyso-épiphysaire dans les os longs, qui signifie l'arrêt de la croissance, est hâtée par les œstrogènes, ce qui explique la différence de taille définitive dans les deux sexes. Par contre, les androgènes favorisent la poussée de la croissance et le développement musculaire qui seront, par conséquent, plus importants chez le garçon.

Pathologie de la puberté

Les différentes phases du développement pubertaire accusent de très larges variations. Les écarts véritablement pathologiques sont en fait très rares, et pourtant l'adolescent et sa famille tiennent souvent comme morbides des avances et des retards qui, statistiquement, ne sortent pas de la norme. C'est ainsi que, d'après la statistique classique de Schonfeld, 4 % des garçons normaux commencent leur puberté dès l'âge de 10 ans, tandis que 17 %, qui deviendront également normaux, n'ont pas encore achevé la leur à l'âge de 20-21 ans. Dans ces conditions, le médecin devra souvent refuser les demandes d'une thérapeutique endocrinienne intempestive et non sans danger, formulées par l'adolescent ou par son entourage.

Même les données moyennes ne sont pas tellement stables qu'elles ne subissent une variation dans le temps. C'est ainsi que l'âge des premières règles diminue d'une manière constante depuis ces 20 dernières années. De tous les facteurs évoqués, généralement à tort (race, climat), le seul qui doive être retenu est le facteur culturel et social. Il est difficile de faire la part entre le rôle des nourritures purement alimentaires, seules invoquées habituellement, et des nourritures spirituelles.

La véritable pathologie de la puberté concerne les pubertés précoces et les retards pubertaires.

Les pubertés précoces sont beaucoup plus fréquentes chez les filles que chez les garçons. Elles peuvent être une manifestation secondaire d'un trouble neurologique, hypophysaire, surrénalien ou tumoral. Mais le plus fréquemment et de très loin, dans 80 à 90 % des cas, il s'agit de précocités indépendantes de tout autre état morbide. Le pronostic vital et fonctionnel ultérieur est favorable et l'on retrouve chez ces sujets une discordance entre l'âge sexuel, statural et osseux qui sont en avance, et l'âge dentaire et surtout le développement intellectuel et psychosexuel qui sont en accord avec l'âge réel. Ceci n'est pas sans avoir des répercussions importantes, psychiques, affectives et sociales. Ainsi filles et garçons apparaissent incoordonnés dans leurs mouvements,

gauches, mal à l'aise dans leur corps dont ils n'ont pas encore un maniement assuré. Ils sont anxieux de ce qu'ils ressentent comme étant anormal, voire monstrueux; autant d'inquiétudes que l'on doit apaiser.

Les retards pubertaires sont plus fréquents chez les garçons que chez les filles. Ils sont d'ailleurs beaucoup plus mal tolérés chez eux. Ils peuvent être d'origine centrale, hypophysaire, gonadique, lésionnelle ou beaucoup plus souvent fonctionnelle. Il s'agit alors d'une puberté différée.

Si ce retard se prolonge on devra penser à un infantilisme génétique vrai ou à des états intersexués qui peuvent ne se révéler qu'à l'âge de la puberté.

Les répercussions psychiques, là encore, dépendent très directement de l'attitude du milieu familial et scolaire. C'est ainsi que ces retards touchent plus gravement les jeunes apprentis que les étudiants. Ainsi, dans certains cas précis et avec beaucoup de prudence pourrait-on être amené à prescrire, mais jamais avant 15 ans, soit des gonadotrophines soit des hormones sexuelles.

On ne saurait trop insister sur les répercussions souvent sérieuses que peut avoir l'administration intempestive des gonadotrophines, ou plus encore des androgènes, sous le prétexte d'une cryptorchidie ou d'un soi-disant retard pubertaire. Les hormones exogènes exercent en effet leur action non seulement sur le tractus génital, mais aussi sur un système nerveux central dont la maturation, chez l'adolescent, est encore insuffisante.

Outre ces retards et ces précocités globales, on observe souvent des troubles morphologiques partiels, certes bénins en eux-mêmes, mais pouvant retentir gravement sur le psychisme de l'adolescent qui aura de lui-même une image s'écartant de ce qu'il tient pour modèle.

A cet âge, les concepts esthétiques sont vécus d'une manière rigide et intéressent non seulement ce que la mode fait aisément varier : coupe des cheveux, maquillage, mais la morphologie elle-même qui modèle le corps de chacun en fonction d'un archétype éminemment variable d'une décennie à l'autre. C'est dire que sont difficilement acceptées ces obésités prépubertaires si fréquemment observées, alors que chez les jeunes filles la maigreur est aujourd'hui tellement recherchée qu'elle peut entraîner un refus maladif de toute alimentation.

Tel apparaît, dans toute sa complexité, le développement pubéral, dont l'harmonie est un des facteurs essentiels d'une évolution psychique heureuse.

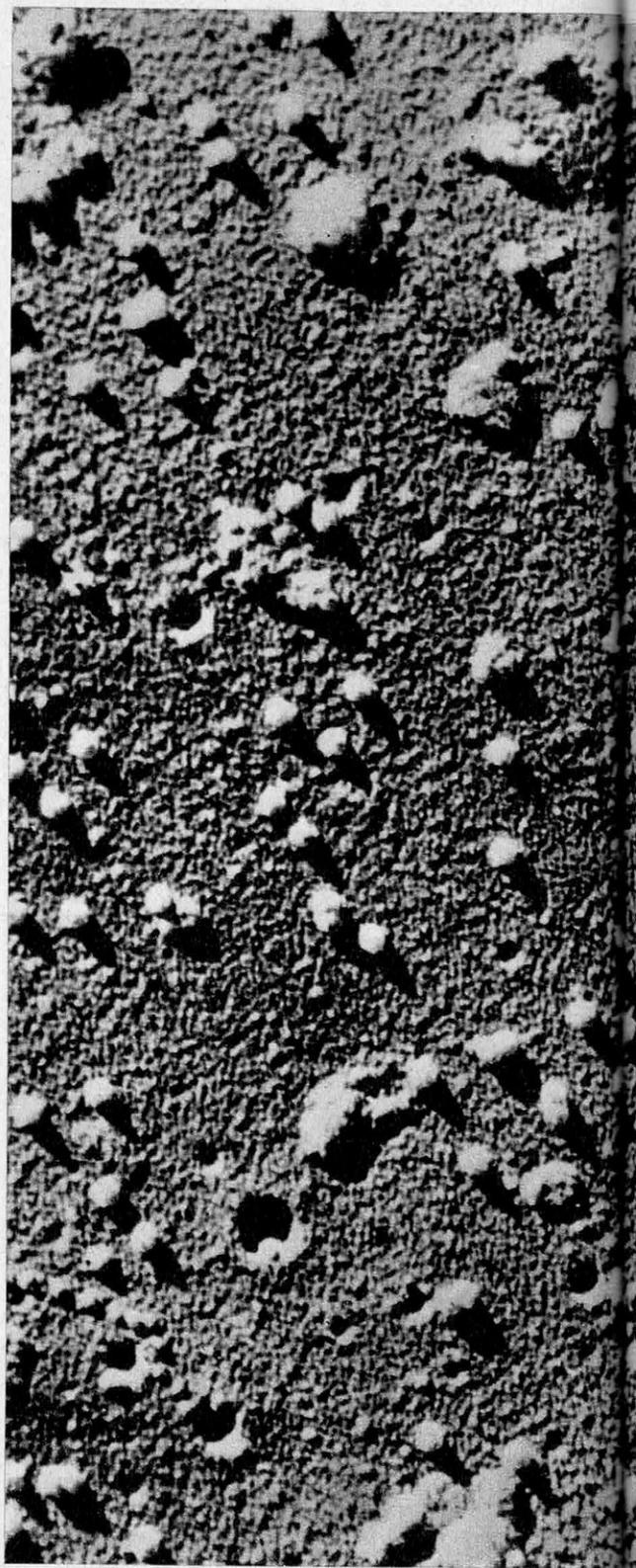
Professeur D. DUCHÉ

Défenses contre les agressions

On pourrait, sans trop forcer la comparaison, voir dans l'organisme une cité où, à l'abri de structures assez rigides, vit une immense population de cellules. Celles-ci, isolées ou groupées, sont certainement capables de mener une vie qui leur est personnelle. Suffiraient à le démontrer, les enseignements qu'apporte la pratique des cultures de tissus *in vitro*. Pourtant, il serait aussi vrai de dire que, dans un organisme, toute cellule, tout tissu, voient leur « personnalité » diminuée par l'autorité d'ordres émis à un niveau supérieur et qui concernent le « tout ». Dès que la chose est nécessaire, ce « tout » intervient, et il intervient pour conserver, non seulement la vie, mais encore son intégrité.

Il peut le faire d'ailleurs avec une relative facilité parce que, nous le verrons dans cet article, il dispose de mécanismes variés, capables de répondre à chaque type d'agression. Voilà, par exemple, un homéotherme (être dont la température moyenne reste constante) qui vit d'ordinaire dans un climat doux et qui se trouve brusquement soumis à une température insolite; aussitôt, on le voit essayer de s'adapter au nouveau milieu en modifiant le rythme de ses échanges cutanés. Voici, autre exemple, un individu qui est devenu la proie d'une infection par des bactéries ou des virus; aussitôt, on le voit élever, soit localement, soit dans l'ensemble de son économie, une série de barrières ou d'obstacles bien propres à retenir, et même à détruire, l'envahisseur. Enfin, dernier cas, voilà un organisme dont l'intégrité risque d'être altérée par la diffusion en son sein d'une substance étrangère; là encore, un mécanisme de défense va intervenir, mais un mécanisme autre : on a déjà deviné que nous faisons allusion cette fois à la sécrétion des anticorps.

Tant de diversité dans les réponses, tant de subtilité parfois... Pourquoi tout cela? Natu-





**Le polyovirus s'attaque aux neurones moteurs de la moelle épinière.
Il s'ensuit des paralysies, surtout des membres inférieurs, avec dégénérescence musculaire.**

rellement, on ne le sait pas. En revanche, ce qu'on a pu déjà débrouiller, et analyser avec assez de détail, ce sont les mécanismes divers que l'organisme met en œuvre pour s'adapter ou, si l'on veut, pour se sauver. Nous allons essayer de les présenter ici avec clarté, et pour cela, bien que n'ignorant en rien ce qu'une telle division a d'arbitraire, nous diviserons l'exposé en deux grandes parties. La première décrira des mécanismes de nature physiologique, la seconde des mécanismes de nature immunologique.

MÉCANISMES DE NATURE PHYSIOLOGIQUE

Nous passerons d'abord en revue ces mécanismes, puis nous verrons, à titre d'exemples, diverses agressions dues à des agents physiques, chimiques ou biologiques où les mécanismes en question se manifestent avec une netteté particulière.

Pour l'essentiel, les mécanismes physiologiques traduisent l'activité, soit du système neuro-végétatif, soit du système endocrinien.

Système neuro-végétatif

Le système neuro-végétatif est actuellement connu pour gouverner les activités du cœur, des vaisseaux, des organes à muscles lisses, des glandes digestives et sudorales, enfin des glandes à sécrétion interne. On sait aussi qu'il veille sur la composition du milieu humoral et cellulaire. Sa fonction essentielle paraît être de maintenir ce que Cannon a nommé *homéostasie* (c'est-à-dire la stabilité des différentes constantes physiologiques) en procédant rapidement aux corrections et aux ajustements nécessaires.

Son rôle serait particulièrement important dans la défense contre les agressions les plus diverses : traumatismes, froid, chaleur, infections. C'est ainsi que les animaux auxquels on a coupé les connexions nerveuses du système sympathique résistent moins bien aux variations thermiques, à la privation de nourriture, aux hémorragies, que les animaux normaux. L'animal sympathectomisé reste apathique devant l'ennemi et, s'il est abandonné à lui-même, il finit par succomber.

Quand le système neuro-végétatif est irrité, quelles modifications observe-t-on ? Essentiellement, des modifications thermiques, des modifications du système cardiovasculaire, enfin des modifications métaboliques.

Le plus souvent, la *modification thermique* consiste en une élévation de température. Au cours des infections, des traumatismes, d'une

insolation, des brûlures, etc., c'est un phénomène constant. Cependant, dans la phase terminale, on peut observer aussi une baisse de la température. Elle serait liée à des troubles graves de la régulation vasomotrice.

Par ailleurs, le *rythme cardiaque* s'accélère ou, au contraire, se ralentit. La syncope, qui est la manifestation extrême, est due à un arrêt passager du cœur avec effondrement de la tension. Il y a dérèglement du *système vasomoteur* qui se traduit par la pâleur des choqués, la cyanose, la froideur des extrémités, ou au contraire, par la sensation de chaleur qui accompagne la « crise » des maladies infectieuses.

Les *métabolismes* atteints lors d'une irritation du système neuro-végétatif sont principalement ceux de l'eau, des graisses et des hydrates de carbone.

Système endocrinien

L'effet du système endocrinien est, en quelque sorte, de « doubler » celui du système neuro-végétatif. En cas d'agression ou de « crise », on peut dire que les réactions hormonales sont précoces, parfois même instantanées.

L'adrénaline est vraiment l'hormone des situations critiques. Cannon a pu montrer que les agressions les plus variées : frayeur, rage, douleur, effort intense, asphyxie, exposition au froid... provoquent une accélération du cœur par décharge d'adrénaline.

D'autre part, l'hyperactivité de l'axe hypothèse-corticosurrénale est devenue indubitable depuis les travaux du biologiste canadien Hans Selye. Sous l'effet d'une agression, l'antéhypophyse sécrète un excès d'ACTH (Adreno-Cortico-Trophic-Hormone). Celle-ci entraîne une décharge d'hormones glycocorticoïdes de la part de l'écorce des glandes surrénales. Ainsi prend place le syndrome que Selye a désigné sous le nom de « *réaction d'alarme* », et qui est caractérisé avant tout par l'hypertrophie du cortex surrénalien, l'involution du système thymo-lymphatique, la formation d'ulcérations gastro-duodénales.

On note, chez les animaux privés de leurs glandes surrénales, de l'inappétence, des vomissements, de la diarrhée, de l'amaigrissement, une hypothermie, une baisse de la pression artérielle, une hémococoncentration... puis la mort. L'administration d'hormone corticosurrénalienne du type corticostérone empêche généralement l'évolution fatale.

D'autre part, ces animaux surrénalectomisés sont extrêmement vulnérables aux agressions : froid, hémorragies, traumatismes, infections, poisons bactériens ou non, etc. La cause immédiate de la mort des animaux surrénalect-

tomisés soumis à une agression semble être leur inaptitude à maintenir leur équilibre vasculaire.

Les conséquences métaboliques de l'excitation du système endocrinien sont nombreuses. Les altérations portent sur les protides comme sur les hydrates de carbone et les lipides. Mais le métabolisme minéral est également troublé. Une mauvaise répartition de l'eau aboutit à une hyperhydratation cellulaire et à une déshydratation des compartiments extracellulaires.

Nous donnerons trois exemples d'agressions où le rôle essentiel est joué par les mécanismes de nature physiologique : les chocs traumatiques, les brûlures, les chocs toxiques.

Les chocs traumatiques

On donne le nom de choc traumatique à un état particulier de dépression intense, rapide et générale, pouvant survenir dans les heures qui suivent un traumatisme et entraîner la mort. Il n'est pas sans analogie avec le choc opératoire. Cannon a distingué deux formes : le choc primaire et le choc secondaire.

Le choc traumatique primaire survient quelques instants après le traumatisme. Ce qui domine, dans ce cas, ce sont les phénomènes neuro-végétatifs : pâleur, pouls rapide et filant, hypotension, soif, sueurs et agitation. Ces troubles paraissent engendrés par la douleur et la commotion nerveuse.

Le choc traumatique secondaire, de son côté, est caractérisé par les troubles suivants : pâleur grisâtre, cyanose des extrémités, baisse de la température, hypotension profonde, pouls rapide et filiforme, apathie, sueurs froides, respiration rapide et superficielle, soif, vomissements.

Un tel collapsus n'est pas d'origine cardiaque. Il est dû à un ralentissement de la circulation périphérique. C'est ce ralentissement, aidé par la diminution du débit cardiaque, qui est le grand responsable de l'hypotension. Cette hypotension va de pair avec une constriction des artérioles de la peau et des viscères, d'où la pâleur et la froideur des téguments.

Un autre symptôme du même état est une hémococoncentration, c'est-à-dire une augmentation du nombre des hématies dans le courant sanguin.

Quelle pourrait être la cause réelle d'un choc traumatique ? A l'heure actuelle, deux théories se partagent la faveur des physiologistes : la *théorie toxémique* et la *théorie de l'hypovolémie*.

La théorie toxémique met à l'origine du choc traumatique l'apparition dans le sang circulant d'une substance toxique d'origine tissulaire.

Elle s'appuie, d'une part, sur la ressemblance symptomatologique du choc traumatique avec l'état d'intoxication produit par certains poisons cellulaires, telle l'histamine, et, de l'autre, sur des données, cliniques et expérimentales, qui ont montré que l'amputation du membre traumatisé, ou son exclusion du reste de l'organisme par ligature vasculaire, empêchent les troubles de se produire.

La théorie de l'hypovolémie table essentiellement sur la réduction importante de la masse sanguine circulante. L'explication, à première vue, est logique ; à la réflexion, elle ne fait que reporter la question sur un autre plan. Faut-il mettre en cause, avec Moon, une augmentation anormale de la perméabilité capillaire ? Faut-il, au contraire, soutenir avec Blalock que le malade « saigne » dans ses tissus traumatisés ? Rien de tout cela n'est encore parfaitement démontré.

Au cours de la dernière guerre, un choc traumatique particulier, appelé *crush syndrome* (syndrome de l'écrasement), a été observé avec une particulière fréquence. Une personne qui avait eu un membre comprimé ou écrasé pendant plusieurs heures par un objet très lourd : poutre, rocher, etc., présentait, quelques heures après sa délivrance, un état de choc avec oligurie (faible quantité d'urine). La mort pouvait survenir avec les signes de la grande insuffisance rénale : anurie (absence totale d'excrétion urinaire) et azotémie (élévation anormale du taux des déchets azotés dans le sang). Les accidents observés dans ce syndrome ont été attribués par Bywaters et son école à un blocage des tubes rénaux par la myohématurie.

Les brûlures

Le choc qui survient quelques heures après des brûlures étendues a un symptôme particulier et constant, l'hémococoncentration. Celle-ci, qui peut être considérable, est fonction de l'étendue des brûlures. La chute du volume plasmatique peut atteindre de 50 à 60 %. Elle serait en rapport avec la déperdition des liquides par les surfaces brûlées, et aussi avec leur accumulation dans les tissus qui entourent les zones brûlées.

On s'est demandé si l'apparition d'un facteur toxique ne jouait pas également un rôle. Mais, de cela, une démonstration nette manque encore.

Chocs toxiques divers

Il existe plusieurs types de chocs toxiques. Citons en premier lieu le *choc histaminique*. C'est le biologiste anglais Dale qui, le premier,

a montré l'extrême toxicité de l'histamine. Cette base aminée est largement répandue dans les divers tissus des mammifères, mais sous forme inactive.

Les symptômes que provoque une injection d'histamine varient suivant l'espèce animale. Chez le chien, après injection d'une dose élevée, on note un état de dépression qui s'accompagne d'effondrement tensionnel avec vasodilatation périphérique, une accélération du cœur et une hémococoncentration importante; la respiration est rapide et superficielle; il y a augmentation de la sécrétion gastrique et salivaire; l'animal perd ses matières et ses urines; la température s'abaisse et la mort peut survenir par collapsus cardio-vasculaire. Chez le cobaye, le symptôme dominant est un spasme des organes à muscles lisses et, plus particulièrement, un spasme des bronches. Chez le lapin, on observe une baisse brutale de la tension artérielle avec constriction des artérioles de la peau et des viscères. L'hypertension pulmonaire provoquée par l'histamine chez cette espèce animale, qui conduit à la défaillance du ventricule droit, serait la cause première de la mort. Chez l'homme, enfin, l'injection d'histamine produit de la vaso-dilatation, de l'hypotension, une accélération du rythme cardiaque et une hypersécrétion des glandes gastriques.

On a pris l'habitude de donner le nom de *chocs anaphylactoïdes* à des syndromes qui ressemblent au choc anaphylactique (voir plus loin) mais qui ne relèvent pas d'une sensibilisation vraie.

On connaît plusieurs substances capables de donner de tels chocs. L'*anaphylatoxine* est la mieux connue. On l'obtient par incubation du sérum de rat à 37° C avec un colloïde organique (dextran) ou minéral (kaolin). L'injection de ce sérum au cobaye produit un syndrome qui est la réplique du choc anaphylactique chez cette espèce animale.

On connaît aussi, depuis quelques années, des substances polymérisées à poids moléculaire élevé qui peuvent entraîner, chez le chien et le rat, un tableau de choc qui se caractérise ainsi : prurit généralisé, érythème suivi d'un œdème des extrémités, hypotension et vasodilatation généralisée, augmentation de la perméabilité capillaire, cyanose, hypothermie; la mort est possible par collapsus cardio-vasculaire. Le fait curieux, dans le cas de ces substances, est leur action spécifique de l'espèce animale. Ainsi, le dextran et l'ovomucoïde ne sont anaphylactogènes que chez le rat; la polyvinylpyrrolidone n'agit que chez le chien.

Il convient de ranger, enfin, dans le même groupe de phénomènes, le *choc peptonique*. Celui-ci se caractérise, chez le cobaye, par une

constriction des bronches et, chez le chien, par une hypotension artérielle avec incoagulabilité du sang.

Les chocs anaphylactoïdes paraissent avoir un dénominateur commun avec le choc anaphylactique : la libération d'histamine et, vraisemblablement, de plusieurs autres médiateurs.

MÉCANISMES DE NATURE IMMUNOLOGIQUE

Deux grands types de mécanismes méritent ici d'être distingués : ceux que l'organisme met en œuvre pour s'opposer aux effets locaux d'une agression; ceux, d'autre part, dont il se sert pour « neutraliser » les effets d'une substance qui pourrait l'adultérer. On a pris l'habitude de les réunir sous le nom de mécanismes immunologiques. Cette décision est sans doute heureuse du point de vue didactique. Pourtant, les deux types en question sont, sur un point au moins, bien différents. Le premier n'a aucun caractère de spécificité. Le second, au contraire, jouit d'une spécificité dont la précision étonne, encore aujourd'hui, les plus avertis.

Les agressions locales

Quand, en un point donné, des tissus sont devenus le siège d'une irritation ou d'une infection, toute une série de phénomènes se trouvent déclenchés dans la trame conjonctive qui leur appartient. Leur ensemble forme ce qu'on désigne habituellement du nom de *réaction inflammatoire*. Que faut-il savoir de cette réaction? Nous le dirons à propos d'un exemple simple.

Un geste malencontreux, et notre doigt a été coupé. Des microbes — admettons que des staphylocoques soient en cause — qui résidaient sur la peau voisine se sont déjà glissés entre les deux lèvres de la plaie et, là, ils commencent à se multiplier. Mais tout en se multipliant, ils sécrètent des toxines. Les staphylocoques élaborent au moins deux grands types de toxines : une *leucocidine* (ainsi nommée parce qu'elle se montre particulièrement meurtrière pour les leucocytes) et une *nécrosine*. Au contact de ces poisons, les cellules du tissu sous-cutané, puis celles de l'épiderme, sont mortellement frappées et dégèrent. Un peu plus tard, des germes, se décomposant spontanément, libèrent leurs divers constituants : nucléoprotéines, polysaccharides, enzymes. Les enzymes, en joignant leur action à celle des toxines, soumettent les tissus à une véritable digestion et augmentent d'autant la gravité et

l'étendue des dégâts. Particulièrement actifs à cet égard paraissent être les *collagénases*. Ils ne sont d'ailleurs point sécrétés par les staphylocoques, mais par les agents de la gangrène, comme le *Bacillus histolyticus* ou le *Bacillus perfringens*. Par quoi s'explique, au moins en partie, l'importance locale des lésions dues à ces agents.

La réaction inflammatoire

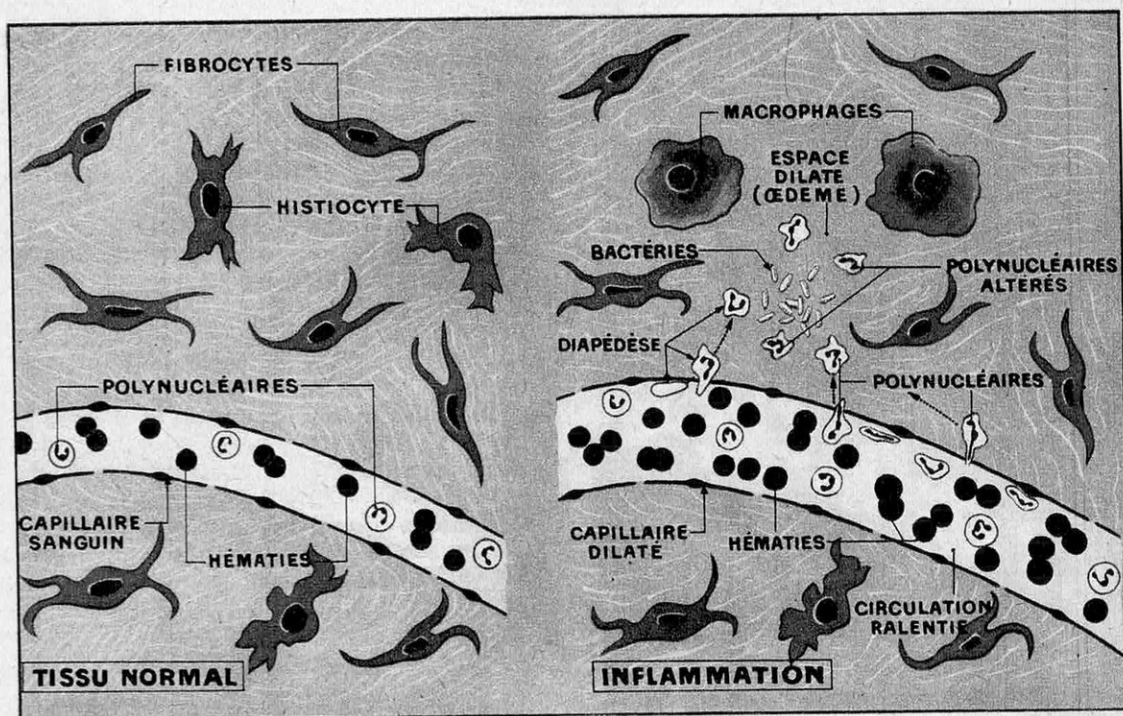
Cependant, l'organisme blessé ne reste pas indifférent. Rapidement, au contraire, il s'efforce de mettre en place ses différents moyens de défense. Le premier consiste en une dilatation des capillaires et des artéioles (d'où la rougeur du doigt blessé). Sur son mécanisme intime, on manque encore de précisions; peut-être faut-il mettre au point de départ un réflexe nerveux (réflexe d'axone) ou une substance particulière (histamine). Corrélativement apparaît un autre phénomène, lui aussi de nature vasculaire, qui est une exsudation du plasma sanguin (d'où l'œdème). Ici, l'opinion est aujourd'hui unanime qui veut que sa cause soit d'ordre chimique. Quatre substances (ou

groupes de substances) sont déjà incriminées : l'histamine, la 5-hydroxytryptamine, la leucotaxine (et des polypeptides voisins), enfin certaines protéines du groupe des globulines.

Que l'histamine intervienne en ce cas, le fait était suspecté voici plus de trente ans déjà, mais sa démonstration fut longtemps difficile. Ce n'est que ces dernières années que des preuves péremptoires ont été apportées. Encore faut-il ajouter que l'action de l'histamine, si elle est immédiate, ne serait que fugace (Spector et Willoughby; Gozsy et Kato).

La 5-hydroxytryptamine (ou 5 HT), encore appelée sérotonine, est, à l'opposé de l'histamine, un principe de connaissance récente. Elle n'est pas, comme celle-ci, un vasodilatateur; elle se montre plutôt vasoconstrictrice. Malgré cela, elle aussi jouerait un rôle incontestable (et même supérieur à celui de l'histamine) dans la genèse de l'œdème inflammatoire (Spector et Willoughby).

Que certains polypeptides interviennent également pour augmenter, dans les tissus enflammés, la perméabilité des petits vaisseaux, on ne l'ignore plus depuis les travaux de Menkin sur deux corps qu'il a nommés, le premier :



A gauche, tissu conjonctif normal avec ses deux types cellulaires les plus caractéristiques (histiocytes et fibrocytes). Quand le tissu est infecté par des bactéries (à droite), les capillaires se dilatent, de nombreux polymorphonucéaires

franchissent leur paroi (diapédèse) et envahissent la trame conjonctive distendue par l'œdème où les histiocytes se transforment en macrophages. L'action conjuguée de ces divers phagocytes tend à éliminer les particules bactériennes.

leucotaxine, le second : exudine. Longtemps (de 1932 à 1957), leur primauté d'action avait été généralement admise. Puis, un mouvement a pris naissance qui tend à minimiser leur rôle, cependant que le centre d'intérêt se porte, soit sur la bradykinine (autre polypeptide révélé par le Brésilien Rocha E. Silva), soit sur des globulines particulières qu'en Angleterre différents auteurs, avec au premier rang Miles, Wilhelm et leurs collaborateurs (1955-1964), ont beaucoup étudiées. Il est pratiquement impossible d'entrer ici avec quelque détail dans la description de ces globulines. Contentons-nous de dire qu'elles auraient pour origine le plasma sanguin et qu'elles entreraient en action quand certains inhibiteurs, qui normalement les accompagnent, ont été éliminés.

Histamine, 5 HT, leucotaxine, exudine, bradykinine, globulines..., comme on le voit, la liste de médiateurs est déjà longue. Et pourtant tout indique que, dans les années à venir, on devra la compléter encore.

Diapédèse et phagocytose

Cependant, les réactions proprement vasculaires qui prennent place dans les tissus enflammés ne se limitent nullement à la dilatation des petits vaisseaux et à l'augmentation de perméabilité de leurs parois. Une autre survient encore qui est non moins capitale par son intérêt : la *diapédèse*. Découverte par l'Allemand Cohnheim il y a plus de cent ans, elle

consiste dans le passage de certains globules blancs du sang (polynucléaires neutrophiles) dans la trame conjonctive. Ces éléments ne sont rien d'autre que les *cellules du pus*. Chacun les connaît. Chacun sait aussi à quoi tend leur action. Ils sont doués d'un pouvoir *phagocytaire*, c'est-à-dire qu'ils peuvent absorber et digérer les bactéries, les débris cellulaires, etc. Les polynucléaires neutrophiles sont d'excellents phagocytes et, comme tels, sont admirablement placés pour détruire les germes infectants qui sont la cause de la réaction inflammatoire. La plaie guérira parce que, sous l'action des bienfaisants phagocytes, la cause sera progressivement éliminée.

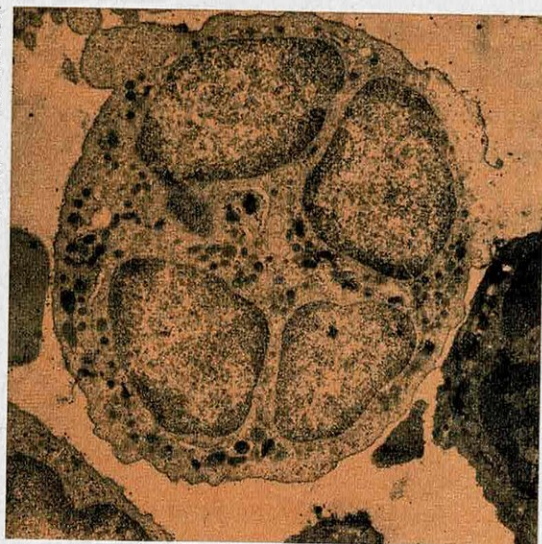
La diapédèse est un phénomène très facile à suivre au microscope et, en vérité, peu de détails ont pu être ajoutés à sa description initiale. Là encore, les seuls progrès dans nos connaissances enregistrés au cours des dernières décennies ont été de nature biochimique ; comme pour le mode de production de l'œdème inflammatoire, on s'est préoccupé avant tout de mettre en lumière les agents responsables. Dans l'état actuel des choses, ceux-ci, d'après leur origine, pourraient être répartis en deux groupes. Il y aurait, dans le premier, des substances d'origine tissulaire comme la leucotaxine (corps dont nous avons déjà parlé) et le glycogène (Delaunay et coll. 1942) ; dans l'autre, des substances microbiennes (lipopolysaccharides, polysaccharides, nucléoprotéines et acides aminés). Tous ceci a été démontré par des expériences cruciales (Delaunay, 1943) ; un fait, toutefois, reste mystérieux, c'est la manière dont usent toutes ces substances pour provoquer la diapédèse. S'agit-il d'un simple phénomène d'attraction chimique (analogue à celui que la microcinématographie a si bien révélé *in vitro*) ? Faut-il mettre plutôt en cause, sous l'action des substances citées, une modification préalable des parois capillaires ? Sans doute les deux phénomènes interviennent-ils également.

Congestion, œdème, diapédèse, ces trois phénomènes ne manquent jamais de se produire dans un tissu enflammé et, à ce titre, on peut dire qu'ils représentent trois manifestations vraiment caractéristiques d'une réaction locale aiguë. Mais leur durée peut être brève. Quand elles s'estompent, toutefois, la réaction inflammatoire n'est pas finie mais d'autres acteurs vont occuper le devant de la scène. Ce sont, essentiellement, des cellules conjonctives.

Les macrophages

Les cellules du tissu conjonctif normal sont des histiocytes, des fibroblastes, enfin des

PHOTO D' ROBINEAUX

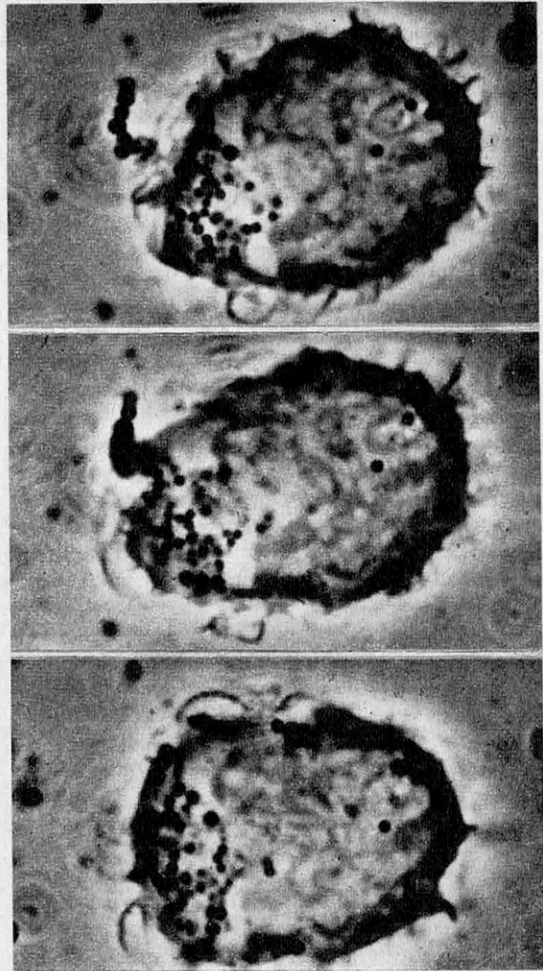


Polynucléaire neutrophile examiné au microscope électronique avec son volumineux noyau plurilobé ; de nombreuses granulations sont visibles dans le cytoplasme.

mastocytes; toutes ont un rôle à jouer dans le conjonctif enflammé. Mais, à côté d'elles, l'examen histologique révèle l'intervention d'un autre élément, celui-là caractéristique des tissus lésés : le *macrophage*. C'est une très grande cellule, douée de mobilité comme les polynucléaires, mais qui progresse, mieux que par l'émission de pseudopodes, par la mise en jeu de battements de la partie périphérique de son protoplasme. Le macrophage est aussi doué de sensibilité chimiotactique (Lasfargues et Delaunay), d'un haut pouvoir phagocytaire et et d'une grande force de résistance. Comme les polynucléaires, les macrophages peuvent absorber des microbes et les détruire par digestion. Ils peuvent aussi résorber tous les tissus nécrosés, toutes les cellules en voie de destruction qui stagnent dans les plaies. Ce sont, selon l'expression imagée de Metchnikoff, des « fossoyeurs ».

Les macrophages n'existent pas dans le conjonctif normal. On ne les rencontre que dans le conjonctif irrité. D'où viennent-ils ? Les travaux des vingt dernières années ont permis enfin de répondre à cette question. Le macrophage n'est qu'un *état* particulier que pourraient revêtir beaucoup de cellules. Ainsi, les histiocytes se changent en macrophages en se mobilisant. Ensuite, les *monocytes* du sang, dans certaines conditions qui restent avec tant d'autres mystérieuses, comme l'avaient fait un peu plus tôt les polynucléaires, quittent les vaisseaux pour pénétrer dans la trame environnante. C'est alors qu'ils emprunteraient le visage de macrophages typiques. Pareille transformation a également été maintes fois constatée en cultures de tissus, et d'abord par Carrel. Différents travaux ont montré, par ailleurs, que des macrophages résulteraient encore d'une évolution particulière de fibroblastes, de cellules endothéliales et même de cellules épithéliales et musculaires... On s'est évidemment demandé à quoi tenaient toutes ces transformations. Ce serait, pour Thomas (1936) et Chevrement (1948), une action chimique, parce que, là encore, des substances particulières se révèlent actives, telles la choline et l'acétylcholine.

Dans le cas d'une lésion bénigne (analogue à celle que nous avons prise en exemple), la réaction macrophagique locale évolue pendant quelques jours, voire quelques semaines mais, somme toute rapidement, elle finit par s'atté-



Trois temps de la phagocytose de staphylocoques par un macrophage dont on discerne la membrane ondulante au pourtour du cytoplasme.

Phagocytose par un polynucléaire. Le phagocyte pousse un pseudopode qui absorbe la bactérie dans le cytoplasme. La bactérie est ensuite digérée à l'intérieur d'une vacuole riche en enzymes qui la désagrègent.



nuer et s'éteindre. Ce n'est plus vrai quand la lésion a tendance à passer à la chronicité. En ce cas, la réaction macrophagique risque de se prolonger des mois. C'est ce qui a lieu, par exemple, avec les bacilles de Koch. La genèse de la réaction macrophagique dans la tuberculose, qui entraîne la formation de cette lésion caractéristique chez l'homme appelée *follicule*, a été et reste très étudiée. Dans le passé, l'Américaine Florence Sabin avait soutenu que, pour cette genèse, les constituants lipidiques des bacilles, et notamment l'acide phthioïque, jouaient le rôle principal. Plus tard, un autre rôle a été accordé, en particulier par Boissevain aux États-Unis et Laporte en France, à des glycoprotéines insolubles.

La cicatrisation

Cinq, dix jours ont passé depuis le geste maladroit qui avait conduit à la coupure. Les réactions vasculaires locales, en particulier la diapédèse, ont depuis longtemps pris fin. La réaction macrophagique elle-même disparaît, chaque macrophage reprenant la forme de la cellule qui lui avait donné naissance. Les microbes et les débris de tissus sont maintenant éliminés. La plaie est propre et ses bords imprégnés de sang vont faciliter la mise en place du mécanisme final : la *cicatrisation*.

On distingue une cicatrisation conjonctive (celle qui concerne les plaies profondes), et une cicatrisation épithéliale (de surface). La première est due principalement à l'activité de ces grandes cellules étalées que nous avons déjà eu l'occasion de nommer : les *fibroblastes*. Dans la trame sous-cutanée à l'état quiescent, on ne trouve de fibroblastes qu'en petit nombre. Dans les foyers de cicatrisation, au contraire, ils sont devenus légion ; ils ont pris en quelque sorte la place qu'occupaient avant eux les macrophages.

Cette multiplication — les travaux de Carrel l'ont démontré — traduit une excitation du métabolisme cellulaire qui est l'œuvre, une fois encore, de principes chimiques. Ceux-ci ont reçu le nom de *tréphones*. Leur nature propre, malheureusement, est mal connue.

Au cours de leur multiplication, les fibroblastes entraînent la formation autour d'eux de fibres résistantes constituées de réticuline ou de collagène. Ces fibres jettent un véritable pont entre les bords de la plaie. De cette façon, la cavité tend à se combler ; elle se recouvre finalement d'un fin épithélium. C'est là, du moins, l'éventualité la plus favorable, celle qui correspond à une réparation parfaite. En l'absence de la prolifération épithéliale, un nodule cicatriciel, blanc et dur, demeure apparent. Il sera la trace indélébile de la lésion passée.

Telle est, brossée à grands traits, la réaction

locale type que présentent nos tissus à une agression. Le tableau n'eût pas été sensiblement différent si, à la place d'une coupure, nous avions pris pour thème de description l'évolution d'une pneumonie ou d'un abcès du foie. Là encore, nous aurions eu à noter l'intervention des mêmes éléments et dans un ordre identique. Cela prouve que, pour sa défense locale, notre organisme ne possède pas de moyens très variés. Bien au contraire, il paraît suivre un plan qui est toujours le même ; au mieux, il se borne à accentuer tel ou tel caractère. Faut-il voir en cela une sorte de carence ou une sorte de sagesse ? A en juger par le résultat final, nous pencherions pour la sagesse.

La réaction inflammatoire est-elle intelligente ? En d'autres termes, traduit-elle une réaction parfaitement adaptée ? Faut-il dire que, si l'organisme lance vers le foyer contaminé l'innombrable armée des leucocytes, c'est dans le but bien raisonné de le stériliser ? Qui sait ? Qui saura jamais ? Au biologiste, il appartient de dire, non le *pourquoi*, mais seulement le *comment* des choses !

Les histiocytes et le système réticulo-endothélial

Nous avons considéré ci-dessus le rôle important que jouent certaines cellules, les phagocytes, dans la défense contre les agressions, en particulier les agressions bactériennes, et mentionné les leucocytes et les macrophages. Nous avons dit, par exemple, que, dans les foyers inflammatoires, les premiers viennent du sang, que les seconds ont une double origine : soit sanguine, soit conjonctive. Nous avons dit aussi que, parmi les cellules conjonctives qui peuvent engendrer des macrophages, il y a principalement celles que l'on nomme histiocytes. Revenons un instant sur ces dernières cellules.

Certains histiocytes, dans la trame conjonctive, sont mobiles, d'autres, au contraire, n'ont guère tendance à quitter le lieu où leur genèse les a placés, le long des sinuosités vasculaires de certains organes : foie, rate, moelle osseuse, surrénales, hypophyse. A eux revient le rôle d'épurer le sang des germes et des débris cellulaires.

L'origine embryonnaire et les fonctions physiologiques de l'ensemble des histiocytes a justifié leur incorporation dans un grand système fonctionnel que l'on nomme, depuis Aschoff, *système réticulo-endothélial*. Quand la défense locale — que nous avons étudiée plus haut — vient à être débordée, les germes pénètrent dans les canaux lymphatiques puis dans le sang. Ils sont alors arrêtés par les cellules réticulo-endothéliales.

Les modalités de la phagocytose par les cellules en question ont été beaucoup étudiées, au cours de ces dernières années, par Halpern et ses collaborateurs. Ces auteurs ont notamment démontré que, lorsque des germes ou des particules inertes ont été introduits directement dans le torrent circulatoire, 80 à 90 % d'entre eux sont capturés par les histiocytes du foie (cellules de Kupffer) et ceux de la rate, 10 % seulement sont pris par les histiocytes des autres organes. Les éléments phagocytés sont détruits — si possible — par les ferments intracellulaires. La vitesse de destruction, s'il s'agit de germes, dépend de leur virulence et de leur capacité de multiplication. Les germes peu virulents sont éliminés en quelques heures. Les autres peuvent persister à l'intérieur des cellules pendant des jours et des semaines. Finalement, ils peuvent provoquer la mort du sujet par septicémie secondaire.

Les cellules réticulo-endothéliales joueraient également un rôle important dans la neutralisation de certaines toxines. Leur saturation par des suspensions colloïdales ou organiques neutres augmenterait la susceptibilité des animaux. En revanche, la stimulation du système réticulo-endothélial par certains produits bactériens (produits extraits de germes Gram négatif ou de mycobactéries) serait en mesure d'augmenter la résistance des animaux aux toxi-infections (Halpern).

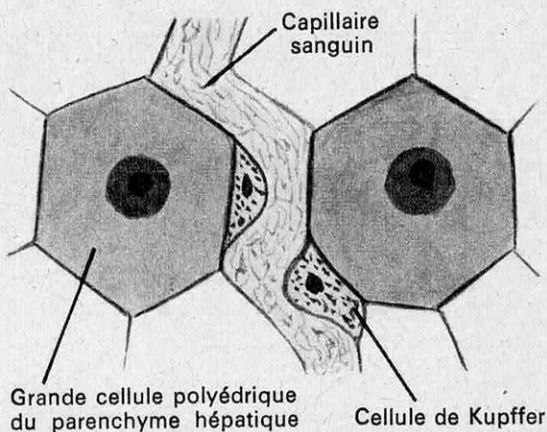
Les agressions générales

Antigènes et anticorps

On appelle *anticorps* une substance particulière dont les propriétés sont vraiment remarquables et qui se forme dans l'organisme lorsque celui-ci est entré en contact avec une autre substance appelée *antigène*. A chaque « espèce » d'antigène correspond une « espèce » bien définie d'anticorps. En principe — mais il y a quelques exceptions sur lesquelles nous reviendrons — un produit ne peut être antigénique que s'il est étranger à l'organisme qui l'a reçu.

La liste des antigènes connus s'accroît jour après jour. Il serait impossible d'en dresser l'inventaire complet. Nous pouvons, en revanche, citer les plus importants d'entre eux. Ceux-là, on peut les répartir en deux grands groupes : d'une part les protéines banales, de l'autre, les antigènes bactériens.

Parmi les protéines banales, des protéines naturelles, comme la sérum-albumine de cheval, l'ovalbumine de poule, etc., sont de bons antigènes. Introduits dans l'organisme (du lapin, par exemple), elles engendrent la formation d'anticorps qui leur correspondent étroitement, qui possèdent, en d'autres termes, leur



Au contact des cellules polyédriques du parenchyme hépatique, les cellules de Kupffer tapissent les capillaires sanguins. Elles interviennent dans la lutte contre l'infection lorsque les défenses locales sont débordées.

spécificité. Cette spécificité est fonction à la fois du type chimique de la protéine et de son origine zoologique ou botanique.

Les antigènes bactériens

Les antigènes bactériens appartiennent aux très nombreuses substances, diverses par leur nature et par leurs fonctions, que renferment les bactéries. Les plus intéressantes sont les exotoxines, les antigènes H et les antigènes O.

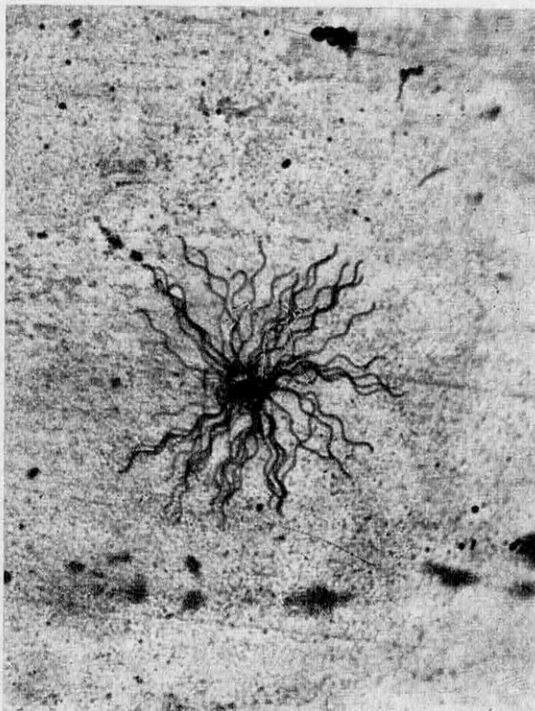
On désigne sous le nom d'*exotoxines* des poisons sécrétés par un certain nombre de bactéries pathogènes, parmi lesquelles il faut signaler au moins le bacille diphtérique, le bacille tétanique, les anaérobies responsables de la gangrène gazeuse, le staphylocoque, le streptocoque, le bacille de Shiga, etc. Quelques bactéries non pathogènes sont aussi capables de produire des exotoxines, par exemple *Clostridium botulinum*.

Les exotoxines — qui sont des substances de nature protéique — sont élaborées dans les organismes infectés par les germes correspondants. Elles sont également rejetées, à l'état libre, dans les milieux liquides (bouillons de culture) où ces mêmes germes ont été cultivés. On les retrouve dans les filtrats sur bougies de porcelaine de ces cultures et ce sont, en pratique, ces filtrats qu'on appelle exotoxines.

Du point de vue physiologique, les exotoxines, toutes spécifiques des germes qui les produisent, possèdent deux grandes propriétés. Ce sont tout d'abord des substances toxiques, capables de tuer les animaux sensibles à des



Les plaies ouvertes peuvent être souillées par le bacille du tétanos qui vit normalement dans le sol; ses toxines provoquent des troubles nerveux d'une extrême gravité.



L'agent du botulisme, *Bacillus botulinus*, sécrète une toxine dont 100 suffiraient à anéantir toute la population du globe.

doses extrêmement faibles. Ce sont, par ailleurs, des substances puissamment antigéniques qui provoquent la formation *in vivo* d'anticorps particuliers appelés *antitoxines*.

Les *antigènes H* et *antigènes O* sont tout à fait différents des exotoxines. Il ne s'agit plus cette fois de produits élaborés par les micro-organismes pour être rejetés aussitôt dans le milieu ambiant, mais de véritables constituants de la cellule bactérienne.

On localise habituellement les *antigènes H* au niveau des flagelles locomoteurs des bactéries (d'où le nom d'*antigènes flagellaires* qui leur est aussi appliqué). Ils sont très probablement de nature protéique. Très souvent, un même *antigène H* peut être décomposé en plusieurs facteurs antigéniques. Les anticorps *H*, qui apparaissent dans l'organisme mis au contact d'*antigènes H*, n'ont pratiquement pas de valeur anti-infectieuse. Pour cette raison, ils sont beaucoup moins intéressants que les anticorps *O*, ceux qui correspondent aux *antigènes O*.

Ces derniers, encore appelés *antigènes somatiques*, reposent à la surface des cellules bactériennes. Certains sont de nature protéidique, par exemple ceux des streptocoques; plus souvent, ils sont de nature glucidique. Mais deux cas sont à distinguer, selon qu'il s'agit de germes Gram positif ou de germes Gram négatif (1).

Jusqu'à présent du moins, on n'est pas parvenu à retirer de germes Gram positif l'*antigène O* complet. Tout ce qu'on a pu obtenir, en partant de pneumocoques, de staphylocoques, de bacilles du charbon, de bacilles diphtériques, de bacilles de Koch, etc., ce sont des polysaccharides libres, solubles dans l'eau. De tels polysaccharides n'ont pas le pouvoir d'engendrer la formation d'anticorps (sauf dans des conditions particulières). Ils peuvent cependant se combiner avec les anticorps qui ont pris naissance après injection de germes complets, tués ou atténués dans leur virulence. Ils sont parfois appelés *haptènes*.

Au contraire, on sait aujourd'hui extraire des germes Gram négatif (*Salmonella*, colibacilles, etc.), les anticorps *O* complets. Du point de vue chimique, ils sont constitués par un mélange de glucides, de lipides et de polypeptides (Boivin et Mesrobianu, 1933). Ces complexes se montrent fortement antigéniques *in vivo*, mais ils sont aussi toxiques pour l'organisme (à l'encontre des polysaccharides en solution, lesquels sont absolument sans danger). Aujourd-

(1) Les bactéries sont dites Gram positif ou Gram négatif suivant qu'elles restent teintées ou se décolorent par lavage à l'alcool d'une préparation préalablement colorée par du violet de gentiane et traitée par une solution iodo-iodurée (liqueur de Gram).

d'hui, on assimile les antigènes O complets des germes Gram négatif aux endotoxines de ces germes. Les anticorps O sont doués d'un pouvoir anti-infectieux marqué.

L'obtention des anticorps

Dans le cas des protéines banales, il suffit de pratiquer plusieurs injections de ces protéines en solution, en laissant entre ces injections un espace de quelques jours, pour observer une formation d'anticorps. Les injections peuvent être sous-cutanées, intrapéritonéales ou intra-veineuses.

Il n'en est pas de même pour les exotoxines. Ces poisons, nous l'avons vu, sont tous antigéniques. Malheureusement, ce sont aussi des substances très toxiques. Pour cette raison, on préfère utiliser à leur place, lors d'une immunisation, leurs dérivés ou *anatoxines* (toxines formolées et chauffées).

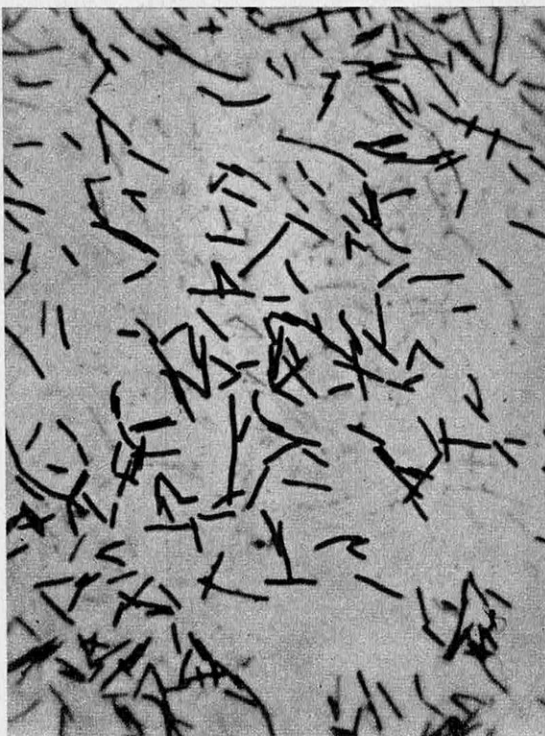
Pour obtenir des anticorps H, la meilleure méthode, encore aujourd'hui, consiste à mettre en œuvre des bactéries elles-mêmes, vivantes ou tuées. Même méthode dans le cas où l'on cherche à obtenir des anticorps O, mais, naturellement, on peut utiliser aussi, après les avoir isolés, les complexes glucido-lipido-polypeptidiques dont nous avons parlé.

Quel que soit l'antigène, une période de latence de plusieurs jours ne manque jamais de s'écouler entre le moment où il a été injecté et celui où l'on commence à déceler la première trace d'anticorps. Le taux maximum est habituellement atteint en dix à trente jours. Au delà, si les injections d'antigène ne sont pas renouvelées, ce taux diminue lentement.

Il y a de bons et de mauvais antigènes. Des antigènes distincts, simultanément administrés, ne se nuisent pas entre eux. Ils n'entrent pas en concurrence comme on le croyait autrefois. Bien au contraire, on note souvent une production accrue des divers anticorps. Ce fait justifierait, à lui seul, l'application de la vaccination associée antidiphtérique, antitétanique et antityphoparatyphoïdique.

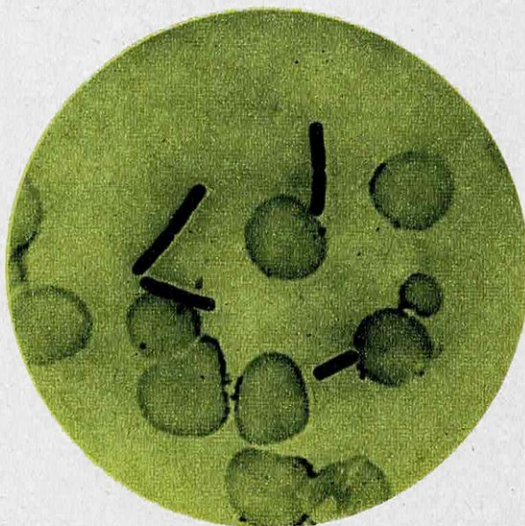
La quantité d'anticorps fournie par une injection d'antigène n'est pas identique dans tous les cas. Ainsi, des injections ultérieures se montrent généralement bien plus efficaces que la première injection d'antigène. Tout se passe comme s'il se développait quelque « habitude » facilitant, pour l'organisme, l'élaboration de l'anticorps en cause. Cette habitude peut persister longtemps.

Un antigène pourra aussi se montrer plus fortement antigénique si, comme l'a montré Ramon, il est introduit chez l'animal avec certaines substances : tapioca, lanoline, alun, chlorure de calcium...

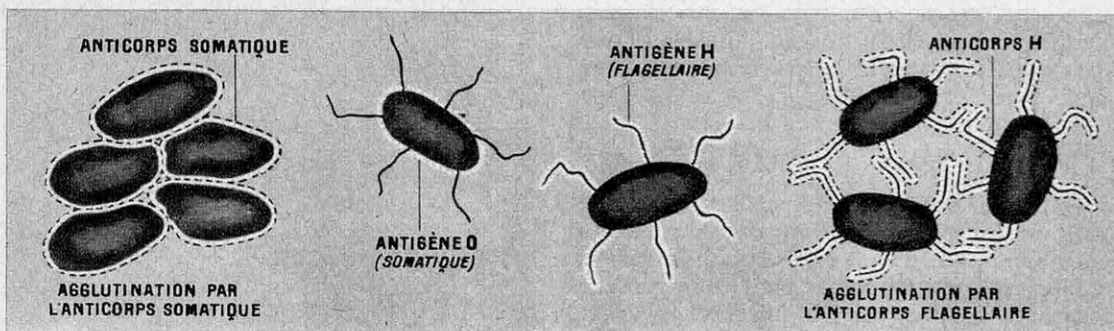


PHOTOS INSTITUT PASTEUR

Les toxines sécrétées par le bacille de la diphtérie diffusent dans l'organisme du malade et, en s'attaquant aux centres nerveux, déterminent des paralysies des muscles respiratoires.



En pays d'élevage, le charbon était jadis une maladie très répandue. Ici, le bacille du charbon tel qu'il apparaît dans le sang d'un malade.



Les bactéries peuvent renfermer deux types d'antigènes bien différents par leur localisation. Les antigènes O sont portés directement

par le corps de la bactérie, les antigènes H sont localisés au niveau des flagelles. Les mécanismes de leur agglutination par les anticorps sont différents.

Parmi les espèces animales, il y a de bonnes et de mauvaises productrices d'anticorps. Ainsi le cheval, le lapin se laissent facilement immuniser, mais il n'en va pas de même pour le chien. Au demeurant, dans une même espèce, il est fréquent d'observer des variations importantes d'individu à individu, variations dont les causes sont encore mal définies et qu'on rattache parfois soit à l'hérédité, soit à un état physiologique particulier.

Lieu de formation des anticorps et mode de production

Il est de nos jours universellement admis que les anticorps — qui sont, toujours, de nature protéique — sont élaborés par des cellules. Seule la nature de ces dernières reste en discussion. On avait d'abord pensé à mettre en cause les divers éléments du système réticulo-endothélial. Actuellement, deux groupes de cellules retiennent surtout l'attention : les *lymphocytes* et les *plasmocytes*.

Pour les auteurs qui croient à l'origine lymphocytaire des anticorps, les antigènes (antigènes en solution, bactéries, cellules étrangères, etc.) seraient captés dans un premier temps par les polynucléaires et les cellules du système réticulo-endothélial. Après avoir subi au sein de ces éléments quelque préparation, ils se trouveraient ultérieurement libérés. Repris par les lymphocytes, ils présideraient finalement, dans ces cellules, à la formation des anticorps correspondants. La libération des anticorps à partir des lymphocytes serait facilitée par certaines hormones : ACTH, hormones stéroïques du cortex surrénal...

L'origine plasmocytaire des anticorps a été, de son côté, particulièrement défendue par des biologistes danois et suédois. Si intéressants que soient ici les arguments présentés, ils ne suffisent pas à entraîner la conviction.

Ces dernières années, divers courants de travaux sont venus indiquer que le thymus, petit organe situé derrière le sternum, jouerait un rôle de commande capital en immunologie et, tout particulièrement, lors de l'élaboration de certains anticorps.

Comment les cellules responsables, quelles qu'elles soient, arrivent-elles, sous l'effet d'un antigène, à élaborer cette substance nouvelle qu'est l'anticorps ? Ce sont des physiiciens (par exemple Linus Pauling) qui, sur ce point, ont apporté le maximum de lumière. La substance serait nouvelle, non par sa constitution chimique fondamentale, mais seulement par sa structure. Autrement dit, les matériaux de base seraient communs. Ce qui ne serait pas commun, en revanche, c'est la disposition que prennent ces matériaux dans l'espace.

Les tests des anticorps

Dans l'immense majorité des cas, c'est en examinant le sérum sanguin que l'on cherche à démontrer la présence d'anticorps dans un organisme. C'est, en effet, dans ce milieu que leur concentration est la plus forte. Cinq grands tests au moins méritent d'être connus.

Test de précipitation. On met en contact, dans des tubes, des dilutions de plus en plus poussées, en eau physiologique, d'un antigène (protéine ou polysaccharide selon les cas) et une dilution fixe (au dixième, par exemple) du sérum d'un animal qui a été préparé avec cet antigène. Une combinaison se produit entre l'antigène et l'anticorps contenu dans le sérum. Celle-ci se manifeste, plus ou moins rapidement, par l'apparition d'un trouble, d'un précipité.

Test de l'agglutination. En règle générale, les bactéries donnent des suspensions stables en eau physiologique. Cette stabilité, en revanche, est toujours troublée quand on ajoute aux suspensions bactériennes un sérum qui renferme

un anticorps somatique ou flagellaire correspondant aux antigènes bactériens. Les globulines anticorps vont se fixer sur les antigènes et la suspension cesse d'être stable. Les microbes se réunissent en amas plus ou moins volumineux. Ce test d'agglutination peut être suivi, soit au microscope, soit à l'œil nu.

Test de floculation (Ramon). Il est utilisé spécialement pour la recherche des antitoxines dans un sérum. Mais il permet aussi le titrage de ces anticorps car il a été démontré que la floculation apparaît en premier lieu dans le tube où se trouve la quantité d'anticorps nécessaire et suffisante pour neutraliser la dose de toxine présente.

Test de la bactériolyse. Dans l'immense majorité des cas, si des anticorps peuvent agglutiner des bactéries, ils ne sont pas capables de les tuer. Dans un tout petit nombre de cas seulement une lyse bactérienne survient. On l'observe, par exemple, pour le vibron cholérique, les méningocoques et, à un moindre degré, pour le bacille typhique. Une telle lyse est donc, à elle seule, révélatrice de la présence d'un anticorps dans un sérum. Remarquons toutefois que, lors d'une bactériolyse, l'anticorps n'est pas seul à agir. Son action doit obligatoirement être complétée par celle d'une substance complexe appelée complément (ou alexine), qui entre dans la constitution normale de beaucoup de sérums.

Test de l'opsonisation. Nous avons vu que

les anticorps présents dans un sérum donné peuvent agglutiner les microbes porteurs des antigènes O et H correspondants. Nous pouvons ajouter ici que les anticorps O ont également le pouvoir, quand ils se trouvent fixés sur la paroi bactérienne, de rendre infiniment plus facile la phagocytose des microbes en question. L'augmentation de la phagocytose alors constatée — ou, comme on dit encore, l'opsonisation — permet elle aussi, du moins dans une certaine mesure, de tester, dans un sérum, le taux des anticorps O.

Pour désigner les anticorps, on se sert parfois des termes de précipitines, d'agglutinines, de bactériolysines, d'opsonines... Il ne faudrait pas croire que, sous ces termes, se cachent des anticorps distincts. Un seul et même anticorps, correspondant à un antigène déterminé, peut, en effet, fort bien être à la fois une précipitine, une agglutinine, une bactériolysine ou une opsonine... Si l'on a cru bon de retenir tous ces synonymes, c'est tout simplement pour rappeler la réaction qui a servi à mettre l'anticorps en évidence.

Rôle des anticorps dans l'organisme. L'immunité

Selon les cas, les anticorps présents dans un organisme peuvent augmenter la résistance de celui-ci aux agressions, ou la diminuer. Dans le premier cas, on parle de processus d'immunité, dans le second de processus d'hypersensibilité.

Les processus d'immunité sont particulièrement nets quand le facteur d'agression est une toxine microbienne. Injectons, par exemple, une dose, même faible, de toxine diphtérique ou de toxine tétanique chez un animal sensible et « neuf » ; celui-ci ne tardera jamais à mourir. En revanche, l'expérience montre qu'on peut impunément injecter des doses considérables d'une toxine dans un organisme dont la charge en anticorps a été, au préalable, artificiellement élevée. Le phénomène, au demeurant, s'explique sans peine. L'antitoxine présente dans l'organisme a le pouvoir de neutraliser complètement la toxine correspondante. Ce fait, capital en immunologie, a légitimé, et légitime encore aujourd'hui, l'usage, sur une très grande échelle, des sérums antitoxiques et, plus encore, des vaccins dits *anatoxines* (Ramon).

Quand les facteurs d'agression sont, non plus une toxine, mais des *germes* (par exemple, bacilles typhiques, staphylocoques, etc.) les anticorps peuvent encore renforcer très nettement l'immunité. Leur action, toutefois, est généralement plus faible que dans le cas précédent. C'est qu'ici l'action des anticorps n'est plus directe. Elle se fait par un mécanisme d'opsonisation.

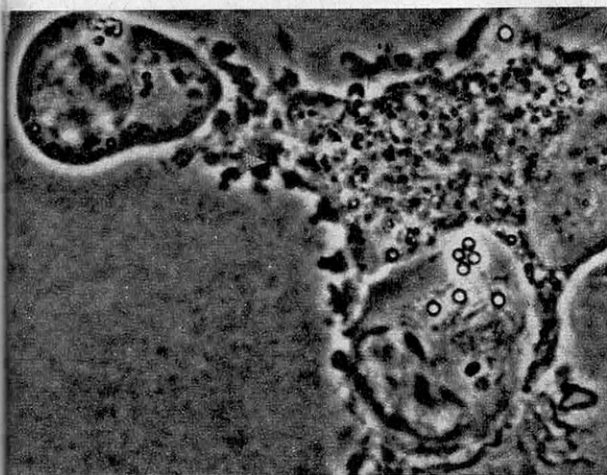


PHOTO D^r ROBINEAUX

Les plasmocytes du tissu conjonctif semblent participer aux mécanismes de l'immunité. Dans cette culture, deux plasmocytes entourent un grand macrophage.

Dernier point à considérer, celui des *virus*. On admet que le principal rôle des anticorps est d'empêcher, en ce cas, les virus auxquels ils correspondent de pénétrer dans les cellules sensibles à leur action (par exemple, cellules nerveuses dans le cas des virus poliomyélitiques).

L'hypersensibilité: anaphylaxie, allergie

Les processus d'hypersensibilité apparaissent beaucoup plus complexes que les précédents et leur mécanisme — du moins en tous cas — n'est pas encore parfaitement élucidé.

On distingue deux types de mécanismes d'hypersensibilité, les *phénomènes anaphylactiques* et les *phénomènes d'allergie*.

Les phénomènes anaphylactiques sont connus depuis une expérience célèbre faite, en 1902, par Richet et Portier. Dans leur expression la plus brutale, ils se caractérisent par un choc qui peut être mortel. Ce choc varie, du reste, quelque peu d'une espèce animale à l'autre, dans ses modalités. C'est ainsi que, chez le chien (animal dont s'étaient servis Richet et Portier), ce qui domine, se sont les troubles vasculo-sanguins : hypotension artérielle, vasodilatation périphérique et splanchnique, augmentation de la perméabilité capillaire. Chez le cobaye, ce qui frappe surtout, c'est un spasme violent et intense des organes à muscles lisses, amenant une occlusion des voies respiratoires qui provoque la mort de l'animal.

Le choc brutal, et souvent mortel, est certainement la manifestation la plus spectaculaire des phénomènes anaphylactiques. Mais il en est d'autres. Par exemple, chez l'animal, il convient de connaître ce qu'on appelle le phénomène d'Arthus. L'injection répétée de petites doses d'un sérum étranger, sous la peau d'un lapin, finit par faire apparaître, au point d'une nouvelle injection, une lésion inflammatoire d'un type particulier : infiltration œdémateuse hémorragique qui entoure une région livide, indurée, évoluant vers l'escarre.

Chez l'homme, il faut parler au moins de ce

qu'on appelle la *maladie sérique*. Elle fait suite à l'injection d'un sérum thérapeutique et se caractérise, huit à dix jours après l'injection, par une éruption brutale et généralisée du type urticaire, accompagnée de fièvre et de douleurs articulaires.

C'est en 1906 que le médecin autrichien Von Pirquet a proposé le terme nouveau d'*allergie* pour désigner des phénomènes certes apparentés aux phénomènes anaphylactiques, mais tout de même différents. Ils sont différents par leur mécanisme, leur mode d'expression et leur fréquence particulière chez l'homme. Les uns sont aigus, les autres ne le sont pas.

Le point de départ, là encore, peut être rattaché à la sensibilisation à un antigène (on dit aussi, en ce cas, *allergène*). Cependant, le plus souvent, l'anticorps qu'on s'attendait à trouver n'est pas décelable dans le sérum. On pense qu'il reste attaché à certains types de cellules de la lignée leucocytaire.

La réaction elle-même, du moins dans la majorité des cas, n'est pas aussi brutale que celle qui caractérise les phénomènes anaphylactiques. C'est pourquoi, à son sujet, on parle volontiers d'une *hypersensibilité du type retardé*. Injecte-t-on, par exemple, un antigène, un allergène, ou un mélange complexe comme la tuberculine, chez un animal sensibilisé, la réaction cutanée n'apparaît que 12 à 48 heures plus tard.

Chez l'animal, ce sont surtout les états d'allergie tuberculeuse qui sont les plus communément étudiés. Mais ces états sont aussi d'un examen facile chez l'homme. Chez celui-ci au reste, bien d'autres maladies existent qu'on peut encore étiqueter allergiques. Ce sont, par exemple, le rhume des foins (pollinose), le coryza spasmodique, l'asthme, l'urticaire, l'œdème de Quincke et certaines dermatoses. Ces affections sont dues à une sensibilisation de l'organisme, soit à des allergènes présents dans l'atmosphère (pollens, poussières domestiques, moisissures, plumes, etc.), soit à des allergènes alimentaires (œuf, lait, poissons, végétaux), soit à des médicaments naturels ou synthétiques, soit à des substances bactériennes.



Les anticorps, en se fixant sur les bactéries, renforcent l'immunité en favorisant la phagocytose. C'est l'opsonisation :
à gauche, phagocytose peu active en l'absence d'anticorps ;
à droite, phagocytose active en présence d'anticorps.

Dans le même groupe, on fait également entrer les dermites par contact dues à une sensibilisation à des essences ou à des substances chimiques.

Le mécanisme des réactions d'hypersensibilité du type retardé est à peu près complètement inconnu. Les réactions anaphylactiques, de leur côté, paraissent dues à l'union entre un antigène et l'anticorps qui lui correspond. Sur ce point, tout le monde est d'accord. Où les opinions divergent, en revanche, c'est quand il faut décrire le mécanisme par lequel la réaction antigène-anticorps a engendré des troubles.

Pour certains auteurs (Richet, Bordet, Friedberger), le complexe antigène-anticorps, qui aurait pris naissance dans la circulation, libérerait aux dépens du plasma, et par mécanisme protéolytique, des substances toxiques (anaphylatoxines). Pour d'autres auteurs, il faudrait mettre en cause une libération d'histamine, cette libération pouvant être considérée comme un acte de défense au moment où, dans une cellule, l'antigène se combine avec son anticorps.

Ce qui plaide en faveur de cette seconde façon de voir, c'est que les effets produits par une injection d'histamine sont similaires, à quelques détails près, aux effets du choc anaphylactique. Autres arguments : une libération d'histamine a été constatée au cours du choc anaphylactique; les substances récemment découvertes, qui sont douées de propriétés histamino-libératrices, reproduisent tous les symptômes de l'anaphylaxie; enfin les antagonistes de l'histamine, appelés antihistaminiques de synthèse, empêchent le choc anaphylactique (Halpern).

Primauté de la notion d'anticorps

Tout ce qui précède suffirait à indiquer l'importance qu'il convient d'attacher aux anticorps comme moyens de défense aux agressions. Pourtant, il y a davantage encore. Nous voudrions le montrer, en terminant sur trois exemples.

Le premier a trait aux autoanticorps. Jusqu'en 1944, un véritable dogme avait régné en immunologie : Pour qu'une substance soit antigénique, il faut, obligatoirement, qu'elle soit étrangère à l'organisme qui la reçoit. On a du reconnaître depuis lors que ce n'était pas vrai. On a pu, en effet, provoquer l'apparition dans l'organisme d'anticorps qui étaient dirigés contre les propres éléments de cet organisme. C'est ainsi qu'on a pu faire apparaître, chez des cobayes, des anticorps anti-spermatozoïdes de cobaye.

L'observation est-elle importante? A la

vérité, elle est capitale, car elle conduit à se demander si certaines maladies humaines (maladies nerveuses, rhumatismes, goîtres, etc.) dont la cause réelle est encore ignorée, ne sont pas la simple conséquence d'une autosensibilisation de l'organisme à certains de ses constituants.

Prenons maintenant l'exemple des greffes. Chacun sait que, dans les conditions normales, la greffe sur un sujet A d'un fragment de tissu prélevé sur un sujet B ne prend jamais. Au bout de quelques jours, la greffe entre en nécrose et meurt. Une des acquisitions majeures de cette après-guerre aura été celle qui montre que pareil rejet tient à l'élaboration, par le porte-greffe, d'un anticorps spécial.

Certes, cet anticorps a, là encore, la valeur d'un moyen de défense contre une agression. Mais, s'il est sans doute utile pour l'organisme, il peut aussi représenter un obstacle pour le médecin, d'où la recherche de moyens qui empêcheraient sa formation : hormones, radiations ionisantes, antivitaminés.

Une autre raison, à elle seule, suffirait à justifier la primauté du problème anticorps. On a appris, ces dernières années, que la formation des protéines était sous la dépendance d'acides ribonucléiques, eux-mêmes contrôlés par l'acide désoxyribonucléique des gènes. Or, qu'est-ce qu'un anticorps? C'est d'abord une protéine. Par là-même se trouvent reliés l'un à l'autre l'anticorps et le gène.

L'ensemble des gènes, ou génome, c'est ce qui fait que chaque individu est unique dans une espèce.

Individu unique, insistons sur ce point. La nature, en effet, semble y attacher un prix énorme. On pourrait dire qu'au fil de la vie elle fait tout ce qu'elle peut pour sauvegarder ce caractère, et cela par ce prodigieux mécanisme que représente l'élaboration des anticorps.

On n'avait d'abord vu dans les anticorps que des substances utiles pour combattre des microbes ou leurs poisons. Les mêmes substances apparaissent désormais comme des éléments essentiels chez tous les êtres vivants.

Les gènes ont fait ce que j'étais à la naissance. Si je suis encore moi au moment de ma mort, c'est parce que, jour après jour, un mécanisme aura joué (élaboration d'anticorps) qui aura permis de neutraliser, ou de rejeter, tout ce qui était de nature à me nuire.

Avouons-le, parmi les moyens de lutte dont dispose l'organisme pour demeurer lui-même, aucun ne paraît supérieur à celui qui repose sur la mise en œuvre de ces extraordinaires anticorps.

Dr A. DELAUNAY

EFFORT FATIGUE REPOS SOMMEIL

L'être global en situation d'existence travaille, se fatigue, se repose et dort : ces fonctions sont liées les unes aux autres dans une séquence vitale qui se répartit le long des 24 heures du jour et de la nuit solaires, qui constituent ce qu'on appelle le « nycthémère ». On ne peut parler de l'effort sans évoquer la fatigue qui en résulte, ainsi que le repos et le sommeil qui permettent de réparer les dépenses.

D'autre part, ces fonctions peuvent être envisagées à divers niveaux : la personne globale forme un système hiérarchisé dont le sommet est lié à des conduites psychologiques, mais dont la base est faite de processus biochimiques. L'être demeure libre de conduire son destin, mais il est infléchi dans ses actes par un certain nombre de contraintes que lui imposent ses tissus.

Travail et fatigue, activité et sommeil peuvent être approchés par diverses disciplines biochimiques, métaboliques, électrophysiologiques, psychologiques ou même psychosociologiques, chacune donnant un aspect partiel des phénomènes. Il va sans dire que les synthèses sont ici aventureuses, car il reste encore bien des espaces vides dans nos connaissances.

Entre la base et le sommet de la hiérarchie sont interposés les systèmes physiologiques de coordination. Entre le muscle (qui consomme du glucose et qui produit de l'acide lactique, du gaz carbonique, de l'eau, mais aussi de l'énergie électrique et mécanique) et le cortex cérébral qui commande la motricité volontaire, la physiologie moderne a découvert de nom-

breuses structures non spécifiques qui se montrent tantôt facilitatrices, tantôt freinatrices.

Enfin, le mouvement possède une finalité : c'est un comportement, une manière pour l'homme de se réaliser dans l'espace et vis-à-vis des autres, d'exprimer son emprise sur le monde et de libérer son émotion.

Les fonctions primordiales qui règlent l'activité humaine, les limites mêmes de cette activité, qui constituent la fatigue, le repos et enfin le sommeil, considérés comme des processus de restauration et de recharge, ne peuvent être traités ici dans tout leur détail. Non seulement par manque de place, mais aussi à cause des lacunes qui subsistent dans notre savoir. C'est ainsi que, malgré les multiples travaux sur l'activité biochimique et électrique de la cellule nerveuse ou neurone, les physiologistes ne sont pas encore capables de nous dire en quoi consiste vraiment le « travail » nerveux, et surtout la « fatigue » nerveuse, si importante pourtant dans le monde moderne.

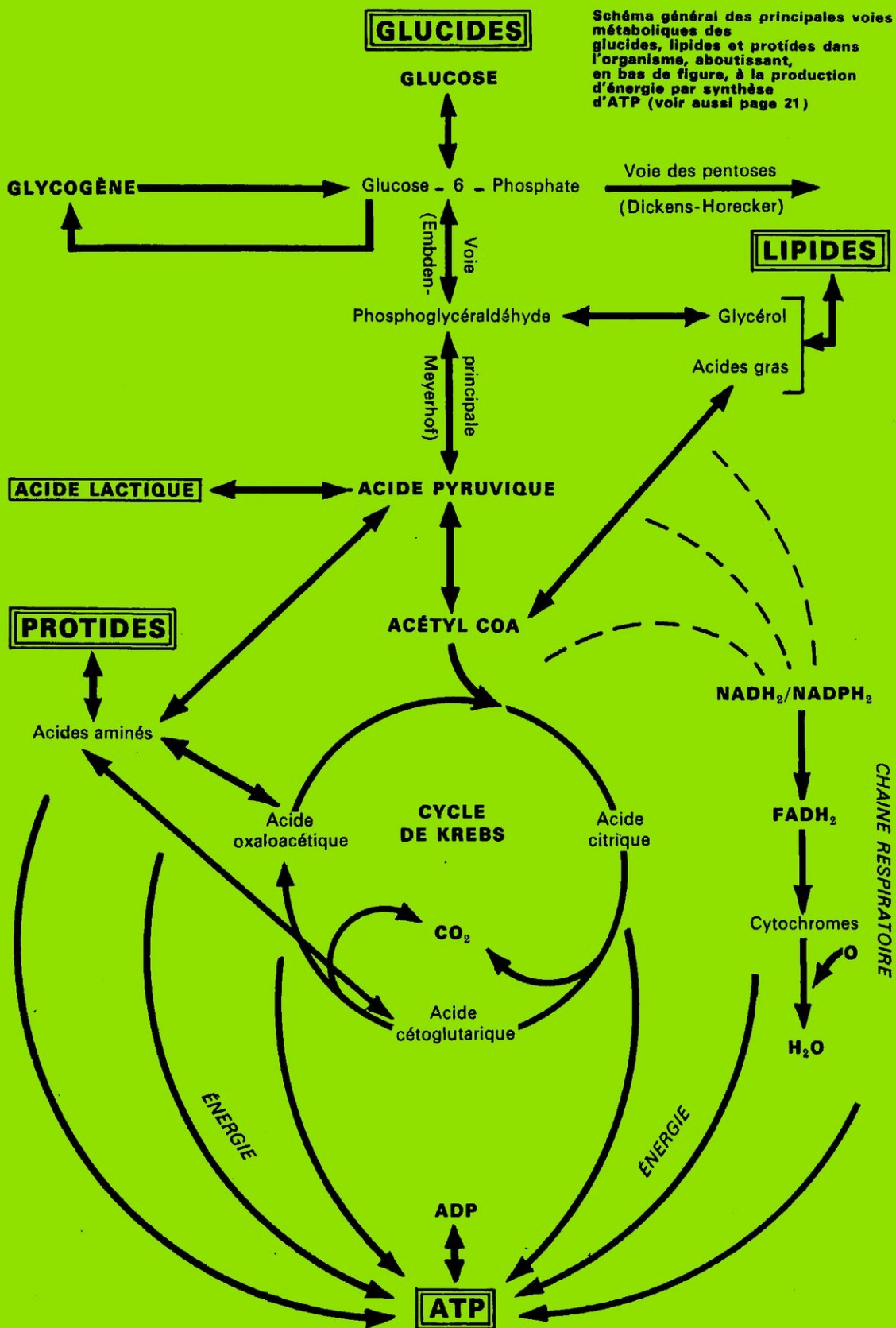
Nous rappellerons quelques notions classiques sur le travail musculaire en insistant davantage sur des acquisitions plus modernes, telles que les niveaux d'activité de l'organisme humain, les structures non spécifiques intéressées, les problèmes biochimiques ou bioélectriques en cause, ainsi que l'intégration de ces phénomènes dans la personnalité psychosomatique globale, aux prises avec le monde réel.

Les niveaux de l'activité humaine

Une première question se pose : qu'est-ce qui travaille dans l'organisme, et qu'est-ce qui se fatigue ? L'homme comporte des structures et des mécanismes, et on peut l'envisager lui-même à certains égards comme une machine. La puissance mécanique de l'athlète, considéré comme un moteur chimique, peut atteindre au maximum 6 ch pour un mouvement isolé, et de 0,5 à 2 ch pour des mouvements globaux de durée brève. Elle est de l'ordre de 0,4 à 0,5 ch pour des mouvements prolongés pendant 5 à 150 minutes ; elle tombe à 0,2 ch pour une journée complète de travail. Ce n'est pas tellement l'épuisement de la fibre musculaire qui est ici en cause ; la puissance est surtout limitée par les mécanismes de transport de l'oxygène au muscle.

L'homme est donc une machine d'un genre bien particulier. On distingue dans l'industrie des pièces dites *d'usure* (par exemple des courroies, des garnitures de frein) et des pièces dites *de fatigue* (arbres, roulements). Les pièces *d'usure* ont une vie prévisible et doivent être renouvelées périodiquement. Les pièces de fatigue sont calculées largement, et faites pour





durer : elles sont donc coûteuses et leur remplacement risque d'interrompre la production, autre cause de dépense. Leur défaillance est aléatoire, elles peuvent lâcher à n'importe quel moment.

L'homme possède aussi des mécanismes fonctionnels qui sont voués à l'usure, ou à la fatigue, mais ici les termes n'ont pas le même sens qu'en mécanique. Ce qu'on appelle usure pour une machine, correspond assez bien à la fatigue humaine, mais avec une différence essentielle : l'organisme vivant se répare de lui-même, dans certaines limites il est vrai. La matière vivante se reconstitue spontanément, et d'une manière progressive grâce au repos et à ces formes d'entretien que sont la nourriture et l'hygiène.

D'autres différences opposent l'homme et la machine : si une pièce maîtresse de la machine fatigue, elle « tient » ou « lâche ». Si elle tient, il n'y a plus que des problèmes d'entretien courant ; si elle lâche, l'ensemble du dispositif s'arrête. La fatigue de la machine a plutôt comme homologue chez l'homme la lésion, c'est-à-dire la maladie.

On peut se demander aussi pourquoi le système musculaire strié, les organes des sens, le cortex cérébral sensori-moteur, et d'une manière générale les systèmes de relation, présentent cette particularité singulière d'être fatigables et de devoir se reposer, et pourquoi les physiologistes ne nous ont pas documentés sur la fatigue d'autres systèmes fonctionnels qui travaillent aussi. Dans le rein, par exemple, des cellules se chargent en permanence de filtrer le sang et de résorber le glucose. De même, les cellules hépatiques éliminent d'une manière continue, sous forme de pigments biliaires, les déchets de la destruction des globules rouges. Si les fonctions du rein ou du foie sont dépassées, le glucose apparaît dans les urines, les pigments biliaires s'accumulent dans le sang, mais la limitation fonctionnelle ne se manifeste pas sous cette forme si particulière, propre au muscle strié et aux systèmes de relation, qu'on appelle la fatigue.

De même, le tissu conjonctif fonctionne suivant un régime moyen qui n'atteint jamais le régime « de pointe » ou « de crête » que l'on observe dans la fibre musculaire striée ou dans le neurone. Le cœur, qui bat normalement 70 fois par minute, paraît infatigable ; mais la contraction (systole) est suivie d'une période de repos (diastole) suffisante pour permettre à la contraction suivante de se faire sans fatigue, et ainsi de suite pendant une durée extrêmement longue.

On voit que les régimes d'activité possibles sont très différents suivant les structures de l'organisme. Il en est qui travaillent à un

régime de croisière moyen sans être obligées de « s'arrêter pour souffler » : c'est le cas des viscères, des tissus de soutien, et de la plupart des métabolismes de fond. Par contre, le système de relation qui comprend le muscle strié, le cortex sensitivo-moteur et associatif, les organes des sens, toutes structures qui sont branchées sur un monde extérieur en perpétuel changement, sont capables d'adopter, au delà de leur régime normal de croisière, des régimes de pointe qui dépassent considérablement leur activité minimale.

Le muscle strié, par exemple, peut, au cours de l'effort, recevoir des quantités de sang ou dépenser des quantités d'oxygène plus de 20 fois supérieures à celles du régime de repos. La rétine peut être soumise à des illuminations plusieurs milliers de fois plus élevées que dans la pénombre.

Le seuil d'audibilité correspond à une puissance sonore infime de l'ordre de 10^{-16} W/cm², alors qu'un bruit intense de 130 décibels au-dessus du seuil met en œuvre une puissance dix mille milliards (10^{13}) de fois plus forte.

Dans le système de relation, les quantités de travail produites par unité de temps (c'est-à-dire la puissance développée) sont donc extrêmement variables. Aux efforts intenses devront nécessairement correspondre des périodes de repos. La fatigue tiendra alors à des facteurs limitatifs de l'activité qui constituent autant de goulots d'étranglement disposés à différentes niveaux, qu'il s'agisse du tissu excitable lui-même, des systèmes d'apport de l'influx nerveux, de l'oxygène et des substrats alimentaires, des systèmes d'élimination de déchets. Les centres de commande, qui appartiennent aussi au système de relation, quand ils sont momentanément épuisés, doivent eux aussi se recharger à nouveau. Ainsi l'individu, pris dans sa totalité, est-il le siège d'alternances spontanées de l'activité, celle de la périphérie reposant de celle des centres et inversement, jusqu'à ce que survienne une fatigue globale, rançon d'un effort global aussi, fatigue qui sera réparée par le repos de la fin du jour, et le sommeil de la nuit.

Si l'on parle en terme d'économie, on voit que l'activité de crête des organes de relation est basée sur un système de dettes qui devront être remboursées : le meilleur exemple est, pour le muscle, la dette en oxygène qui apparaît lors de la contraction musculaire en régime anaérobie (sans apport d'oxygène).

Dans le même esprit, on peut parler de bilan énergétique, calorique, métabolique, et d'avances consenties temporairement par l'organisme, qu'il s'agit à un moment de rembourser.

Une autre manière de considérer les phénomènes nous est offerte par la biochimie.

La biochimie de l'activité et de l'usure

On sait que la source essentielle de l'activité des êtres vivants est en définitive l'énergie solaire. La réaction fondamentale est la décomposition de l'eau par les photons solaires grâce à l'action catalytique de la chlorophylle, et la fixation de son hydrogène sur des molécules organiques dont le contenu énergétique est bien plus élevé que celui de l'eau initiale. Toute la suite des processus vitaux consiste en une cascade de réactions utilisant progressivement l'énergie absorbée jusqu'à la confrontation finale de l'hydrogène avec l'oxygène pour la recombinaison de l'eau.

Le terme métabolisme désigne l'ensemble des transformations de matière et d'énergie qui ont lieu dans les cellules et les organismes vivants. Certaines sont dites *anaboliques* : elles président à l'élaboration de substances plus complexes, à partir de substances plus simples et sont *endergoniques*, c'est-à-dire qu'elles demandent de l'énergie. Les synthèses chlorophylliennes, stockage d'énergie solaire dans les végétaux sous forme de grosses molécules glucidiques, sont de ce type. La construction de l'infinie variété des composés qui entrent dans la constitution de l'organisme humain est aussi un processus anabolique pour lequel les matériaux, et aussi l'énergie nécessaire, sont fournis par la consommation des végétaux, soit directe, soit par le truchement de la viande des animaux herbivores. Les transformations *cataboliques*, à l'inverse, sont celles de la dégradation des substances complexes en substances plus simples, moins énergétiques au total, et sont *exergoniques*, c'est-à-dire qu'elles libèrent de l'énergie utilisable. L'activité musculaire ou nerveuse de la vie de relation est de ce type.

Pour qu'un organisme vivant reste égal à lui-même, et vis-à-vis de son milieu, il est nécessaire qu'il y ait équilibre entre ses mouvements cataboliques (ou de destruction des matériaux cellulaires) et ses mouvements d'anabolisme (ou d'édification de ces matériaux). Ainsi en est-il chez l'homme adulte, qui a terminé sa croissance, et dont les besoins énergétiques dépendent en grande partie des charges de travail variables auxquelles il est soumis. Chez le jeune, au contraire, les besoins de croissance sont prioritaires par rapport à ses dépenses énergétiques.

Il existe dans l'organisme des tissus ou des organes à vocation catabolique ou anabolique prédominante. Les organes de la nutrition ont une vocation surtout anabolique; ceux de la vie de relation, qui branchent l'être vivant sur le monde environnant, ont une vocation catabolique prédominante.

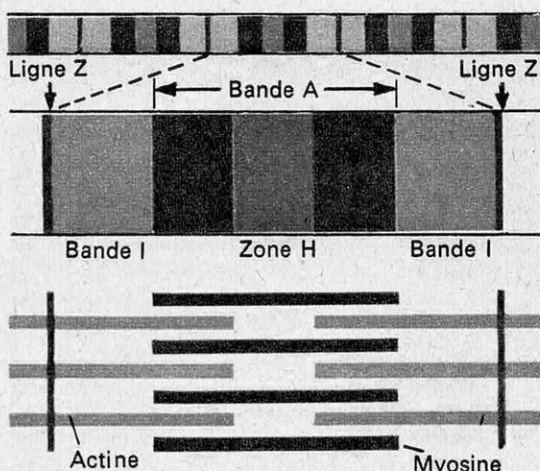
Il existe enfin des « vagues », au cours du cycle de 24 h, où le catabolisme ou l'anabolisme prédominent : le travail est catabolique, le repos et le sommeil sont anaboliques. L'homme est ainsi le siège de modulations cycliques non seulement de son activité générale, mais de ses processus métaboliques, tantôt orientés vers la dépense, tantôt vers la restauration.

Les réactions de synthèse anabolique et endergonique des êtres vivants sont du même type que la fonction chlorophyllienne. Comme elle, elles se ramènent essentiellement au passage d'atomes d'hydrogène d'un certain niveau énergétique à un niveau supérieur, à un enrichissement des substrats en hydrogène. A l'inverse, le catabolisme cellulaire est une fragmentation progressive du stock d'hydrogène énergétique « en petite monnaie », suivant l'expression de Polonovski, et non pas une oxydation simple et brutale des substrats par action de l'oxygène. Ici le terme oxydation s'entend dans son sens le plus général, comme une perte d'électrons.

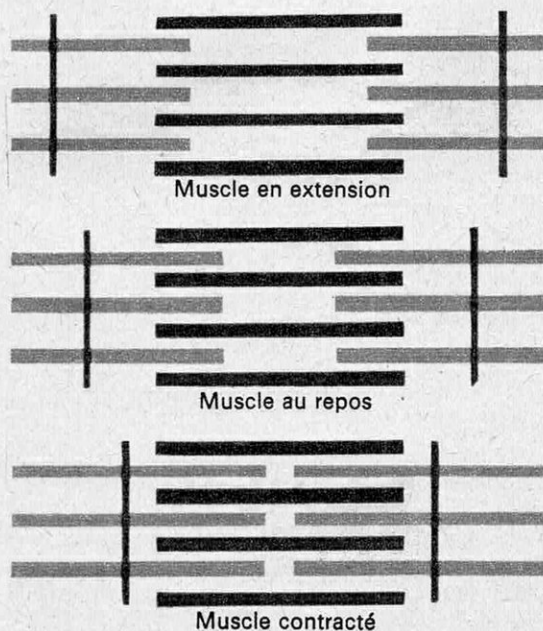
La chaîne respiratoire, principale source d'énergie cellulaire, comporte ainsi de multiples étapes où interviennent des systèmes enzymatiques spécifiques et des transporteurs d'hydrogène (d'électrons) de nature complexe tels que le NAD (nicotinamide-adénine-dinucléotide), le NADP (nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate), capables de revêtir des formes oxydées ou réduites (ces dernières s'écrivent NADH₂ et NADPH₂), le FAD (flavoprotéine-adénine-dinucléotide), les cytochromes, etc. La valeur énergétique de l'hydrogène du substrat initial est graduellement abaissée, et, en fin de chaîne, l'hydrogène, au contact d'oxygène activé d'autre part, reconstitue de l'eau.

A chaque palier, l'énergie est recueillie par des composés spéciaux, capables de la céder en temps et lieu voulu pour les travaux métaboliques des cellules. Le mieux connu et le plus universellement répandu est l'adénosine-phosphate sous ses deux formes principales : ADP ou adénosine-diphosphate, et ATP ou adénosine-triphosphate (forme énergétique), le passage de l'une à l'autre s'effectuant d'une manière réversible (voir aussi page 21).

Le principal substrat est constitué par le glucose qui provient soit de l'alimentation, soit du glycogène de réserve. Il peut s'engager dans plusieurs voies métaboliques. L'une, dite « voie des pentoses » (hydrates de carbone à cinq atomes de carbone dans le squelette de la molécule, alors que le glucose, par exemple, en comporte six), est absente du muscle strié, mais présente dans le foie, les hématies, le cortex surrénal et le tissu adipeux, et sert à la synthèse des acides gras, du cholestérol, des



La myofibrille, organe contractile du muscle strié présente au microscope optique une succession de bandes claires et sombres se répétant régulièrement. L'examen au microscope électronique a permis de distinguer dans chacun de ces groupes une bande sombre (bande A), avec en son milieu une zone moins dense (zone H), et encadrée par deux bandes claires (bandes I) limitées par des lignes sombres étroites (lignes Z). On a été ainsi conduit à la représentation schématique figurée ci-dessus avec des filaments protidiques clairs d'actine et denses de myosine se chevauchant partiellement, l'actine et la myosine étant susceptibles de se combiner en actomyosine.



On peut en première approximation expliquer la contraction musculaire par le glissement relatif des filaments d'actine et de myosine comme le montre ce dessin. Cependant le mécanisme des réactions chimiques qui président à la contraction au niveau moléculaire est encore incomplètement connu.

acides nucléiques, etc. ; elle ne libère pas d'énergie. La voie principale (dite de Embden-Meyerhof) siège notamment dans le muscle strié et se déroule sans oxygène jusqu'au stade de l'acide pyruvique, puis de l'acide lactique, exigeant au départ de l'ATP, puis du NAD (transformé en NADH₂ qui alimente la chaîne respiratoire et est nécessaire pour le passage de l'acide pyruvique à l'acide lactique) et produit de l'énergie. Cette voie anaérobie est celle de l'effort musculaire (sauf pour le muscle cardiaque), les enzymes du muscle strié étant surtout ceux de la glycolyse anaérobie qui permet précisément le travail mécanique par contraction sans apport immédiat d'oxygène supplémentaire par rapport à l'état de repos.

Le cycle de Krebs (ou cycle tricarboxylique) constitue une machine à oxyder l'acide pyruvique issu des glucides, et l'acétate actif (acétyl-coenzyme A) qui provient lui-même des acides gras et de certains acides aminés (dits céto-gènes). Le cycle de Krebs se comporte ainsi comme une plaque tournante entre les principaux métabolismes : glucides, lipides, protéides. Nous ne pouvons nous étendre ici sur ces réactions complexes et leurs corrélations dont beaucoup n'ont pas été encore complètement élucidées. Disons seulement que la glycolyse anaérobie est celle de la vie de relation, du mouvement volontaire et de la vigilance. La voie oxydative est celle de la recharge, du repos, du sommeil, celle de l'anabolisme.

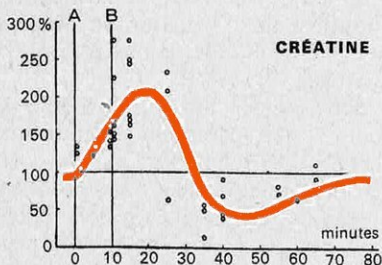
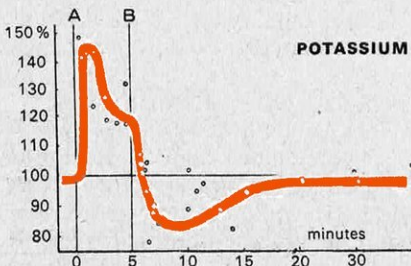
Les hormones catabolisantes, telles que la thyroxine ou l'adrénaline, dont la libération correspond à l'excitation des structures cérébrales lors de l'état vigile et de l'activité, tendent à orienter le glucose-phosphate vers le cycle d'Embden-Meyerhof, voie catabolique productrice d'énergie. L'excès de la glycolyse anaérobie aboutit à une déplétion en NADH₂ qui freine le cycle de Krebs, la chaîne respiratoire et la synthèse de l'ATP.

Il semble donc exister, au niveau même des tissus, des goulots d'étranglement biochimiques qui vont limiter l'activité. Ce qui importe, c'est de savoir dans quelle mesure ces processus sont réversibles. La fatigue et la lésion biochimique tendent vers le même tableau, la seule différence étant dans la réversibilité de la fatigue ; les hormones du cortex surrénal jouent ici un rôle important.

En ce qui concerne le muscle strié, producteur d'énergie mécanique, qui représente la plus grosse masse protéique de l'organisme, voici en résumé son fonctionnement. La source d'énergie immédiate dans la contraction est l'ATP qui agit au niveau de l'actomyosine, complexe protidique contractile qui constitue les fibrilles musculaires. Entrent en jeu alors les réserves d'ATP et de phosphagène (ou



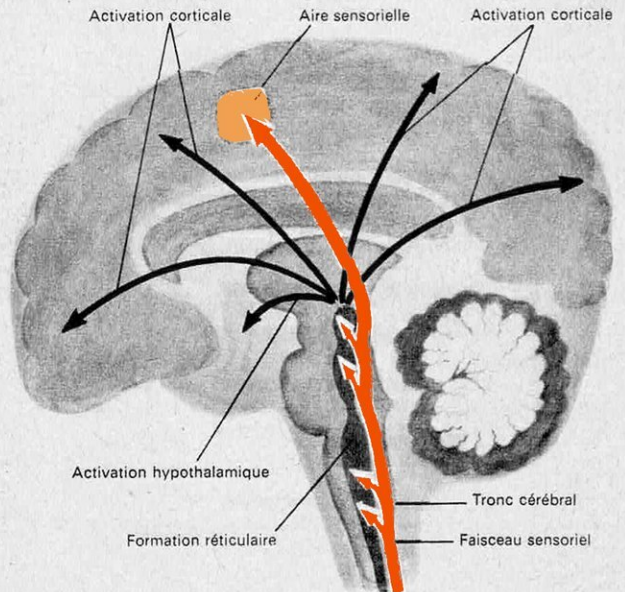
Une coupe de muscle strié montre de fines stries longitudinales qui sont les myofibrilles et une striation transversale sous forme de bandes sombres correspondant aux bandes A des figures précédentes, bandes dont le microscope électronique permet de préciser la structure. On voit ici de nombreuses mitochondries, sièges des mécanismes enzymatiques de la respiration cellulaire (grossissement 50 000 environ).



Variation des taux de potassium et de créatine dans le sang veineux pendant et après le travail musculaire. Le sang prélevé dans la veine médiane du pli du coude pour un travail des muscles de l'avant-bras met en évidence, après la phase d'activité A B, une chute du taux de potassium, traduisant la fatigue et qui ne retrouve son niveau initial qu'au bout de 15 à 20 minutes. Le taux de créatine, produit du métabolisme du phosphagène musculaire (créatine-phosphate) au cours de la contraction, s'élève au début du travail, mais son élimination maximale se situe 10 minutes après l'arrêt; il devient ensuite inférieur à la normale et ne se rétablit que tardivement. Les phosphates varient comme la créatine.

créatine-phosphate) présent dans le muscle et normalement rechargé en phosphore actif par les processus respiratoires oxydatifs. Lors d'un effort, le glycogène emprunte la voie anaérobie avec production dans le muscle d'acide lactique, qui sera ensuite entraîné lentement par le sang. Son accumulation engendre la fatigue musculaire et finit par arrêter l'activité en cas d'effort intense et prolongé. Quand le muscle est revenu au repos, l'acide lactique qui n'a pas été brûlé diffuse peu à peu dans le sang et, emporté dans le foie, sert à résynthétiser du glycogène, lequel retourne aux tissus sous forme de glucose.

Il existe un syndrome biochimique général de la fatigue, qui est en quelque sorte celui d'un état post-agressif. Le travail musculaire provoque des perturbations de l'homéostasie : abaissement du taux de glucose dans le sang, augmentation du taux d'acide lactique, du potassium et du sodium, élévation parfois considérable de l'urée sanguine, polynucléose neutrophile, abaissement des éosinophiles et des lymphocytes, augmentation des hormones corticoïdes du sang, albuminurie dite de fatigue.



La formation réticulaire activatrice se trouve placée en dérivation sur les voies nerveuses spécifiques qui vont exciter des aires sensorielles déterminées. Au passage, une fibre centripète délègue des fibres latérales qui vont se noyer dans cette formation, laquelle répercute son activité sur tout le cortex cérébral et l'hypothalamus, déterminant en particulier le niveau de vigilance générale du sujet, mis en état d'alerte, et son degré d'engagement vis-à-vis du monde extérieur.

L'effort constitue donc, comme nous l'avons personnellement observé, une véritable réaction d'alarme, avec stimulation importante de l'hypophyse et du cortex surrénal. En tant que réaction d'alarme, le syndrome de l'effort prolongé et de la fatigue est oscillant; à une phase de stimulation fait suite une phase d'épuisement relatif. L'étude en parallèle que nous avons faite des métabolismes glucidiques et protidiques, et de la fonction surrénalienne chez les sportifs, objective un fait bien connu : les processus de réparation demandent beaucoup plus de temps que ceux de la mobilisation et de la dépense.

Au niveau du cerveau, c'est encore le glucose qui est le principal combustible : la plus grande partie de l'oxygène consommé par le cerveau (chez l'homme au repos, le cerveau dépense le quart de l'oxygène total de l'organisme) sert à l'oxydation du glucose. Le glucose utilisé par le cerveau produit de l'énergie à partir de l'ATP : 1/6 environ du glucose employé repasse dans la circulation veineuse sous forme d'acide lactique.

La psychopharmacologie, c'est-à-dire l'étude des drogues psychotropes, a fait progresser la biochimie cérébrale. Néanmoins, nous savons encore mal comment travaille le cerveau, et surtout comment il se fatigue. D'autres modes d'approches que la biochimie sont ici nécessaires.

La formation réticulaire

L'activité générale et mentale de l'individu comporte plusieurs niveaux qui vont de l'attention extrême avec tension psychique et musculaire importante, jusqu'au coma le plus profond où tous les muscles sont relâchés, la conscience abolie, et les fonctions végétatives inhibées. Entre ces limites se situent des niveaux d'activité plus fonctionnels, tels que la veille et le sommeil physiologique. Le repos et la somnolence constituent eux-mêmes des degrés intermédiaires entre la vigilance accompagnée d'activité moyenne et l'endormissement. Ainsi le degré d'engagement du sujet, ou au contraire de « dégageant », vis-à-vis du monde extérieur, comporte une échelle d'intensité, ou plus exactement d'activation. L'intensité des « relations » du sujet avec le milieu environnant est liée au degré d'activation de son système nerveux central et des processus organiques et métaboliques qui en découlent.

Dans le sommeil, les relations avec le monde extérieur sont coupées. L'attention soutenue, la riposte, l'attaque nécessitent au contraire un intense degré d'activation. Sur le plan du comportement, ces variations se traduisent par des degrés divers de vigilance.

Magoun et son école ont décrit le substratum fonctionnel de cette activation : il siège dans des structures nerveuses depuis longtemps connues des anatomistes sous le nom de *formations réticulaires*.

Située à la base du cerveau, dans la région médiane du tronc cérébral, la formation réticulaire activatrice s'étend depuis le bulbe rachidien jusqu'à l'hypothalamus. Elle est composée d'un grand nombre de neurones reliés par un lacs de cellules de liaison et tire son nom de cette structure en réseau. La formation réticulaire activatrice possède un triple rôle de pré-sélecteur des stimuli reçus de l'extérieur et de l'intérieur du corps, de modulateur non seulement de l'activité nerveuse supérieure, mais de l'activité générale de l'organisme.

Elle est d'abord un lieu de convergence de toutes les voies sensorielles. Toutes les informations du monde extérieur et du monde intérieur, qu'elles proviennent des récepteurs tels que l'œil, l'oreille, ou les corpuscules situés dans la peau, les tendons, les muscles, etc., sont véhiculées le long des voies nerveuses spécifiques vers des régions spécialisées du cortex cérébral : ainsi sommes-nous informés de toutes les modifications de l'environnement, de notre situation par rapport à lui, et de nos propres réactions internes.

Mais en outre toutes ces fibres centripètes délèguent, au moment de leur passage dans le tronc cérébral, des fibres collatérales qui viennent se noyer dans la formation réticulaire, où l'information perd sa nature spécifique. La densité des volées d'influx provenant de multiples sources entretient, d'une manière non spécifique, le niveau d'activité de la formation réticulaire.

Cette structure est au surplus sensible, par voie humorale, au taux de gaz carbonique ou d'adrénaline du sang et, d'une manière générale, à tout ce qui concourt à l'homéostasie de l'organisme.

Bien plus, elle se charge de répercuter sur le cerveau et dans toute l'économie son propre niveau d'activité, sous la forme d'influx nerveux qui atteignent le cortex cérébral, les neurones de commande des muscles à activité volontaire, et les centres végétatifs.

Ainsi l'activation réticulaire provoque une augmentation de l'activité cérébrale et de la vigilance, abaisse les seuils de déclenchement des mouvements, facilite les manifestations végétatives, mobilise les substrats métaboliques, etc. Inversement, l'abaissement de son niveau d'activité provoque un ralentissement de toutes ces fonctions. Bref, la formation réticulaire est responsable du niveau de vigilance et du degré d'engagement du sujet dans sa situation d'existence.

Nous n'entrerons pas dans la description détaillée des diverses formations réticulées. Il suffira de dire qu'à la réticulée activatrice du tronc cérébral et du bulbe s'oppose une réticulée inhibitrice descendante. Il existerait en outre un autre système thalamique diffus.

Quoi qu'il en soit, le système réticulaire, privé de ses afférences extéroceptives et interoceptives, conserve encore une certaine activité électrique autonome (Dell et ses collaborateurs), mais l'état de veille exige l'intégralité du champ perceptif. Le système réticulaire est lié en outre aux influences humorales.

La fatigue

Le problème de la fatigue ne cesse de se compliquer, car il embrasse pratiquement toutes les formes de l'activité humaine. La fatigue musculaire, qui possède un sens précis pour les physiologistes, tend à perdre une partie de son importance dans la mesure où le travail musculaire est de moins en moins utilisé dans le monde moderne comme source d'énergie. Par contre, son domaine s'étend à l'éducation physique et aux sports où de nombreuses et intéressantes études ne cessent de nous informer. Au delà de la fatigue vue par les physiologistes, la vie moderne fait surgir le problème encore mal connu de la fatigue dite « nerveuse ». Ici, en l'absence de données concrètes, force est de faire appel à la psychologie, à la psychanalyse ou à la psychosociologie, qui nous apportent du reste de précieux enseignements, notamment à travers les notions de personnalité de base, de rôle et de dynamique des groupes. Ainsi la fatigue devient un problème existentiel, une sorte de « difficulté d'être ». Ces problèmes ne peuvent être traités dans cet exposé. Nous n'envisagerons pas non plus les multiples états asthéniques qui relèvent de la pathologie.

Il nous reste donc à parler de la fatigue physiologique, sujet suffisamment vaste en soi, ainsi que de l'analyse moderne du travail et des moyens de prévenir la fatigue, que l'on a réunis récemment sous le terme d'*Ergonomie*. La fatigue musculaire physiologique, qu'elle soit locale, globale ou régionale, a d'ailleurs été suffisamment bien étudiée pour qu'on puisse extrapoler certaines de ses données à la fatigue en général.

On peut envisager la fatigue à partir de deux systèmes de référence :

Vue de l'extérieur par le physiologiste ou le biochimiste, l'activité prolongée des systèmes excitables (muscles, nerfs), sous l'effet d'une stimulation constante, conduit à deux éventualités : ou bien cette activité peut être poursuivie très longtemps (c'est le cas, comme on l'a vu,

du cœur battant au rythme normal), ou bien cette activité tend à s'arrêter, même si l'on augmente la stimulation. La fatigue apparaît alors sous forme de mécanismes qui tendent à abaisser l'activité; autrement dit, elle tient à des « goulots d'étranglement » dans le circuit de commande et d'exécution; elle comporte donc un certain nombre de manifestations objectives; il existe aussi des processus qui tendent à compenser la diminution fonctionnelle.

Pour le sujet lui-même, la fatigue est une sensation, une expérience sensible. Cette sensation est comparable à d'autres, telles la soif ou la douleur. L'expérience sensible, le comportement ou la conduite de fatigue sont vécus par un homme, placé dans une certaine situation existentielle, au sein d'un milieu dont il est dépendant. A la limite, la fatigue devient un refus d'engagement.

La fatigue musculaire

Au delà des motifs d'intérêt signalés plus haut en faveur de la fatigue musculaire, il faut signaler que le travail moderne, s'il tend à éliminer l'activité des grosses masses musculaires, exige beaucoup des petits muscles, ceux qui sont les plus représentatifs de l'espèce humaine : muscles des doigts, de la face et de la phonation. Ce sont les plus fatigables, et en outre ceux dont les aires de commande dans l'écorce cérébrale sont les plus étendues chez l'homme. La fatigue de ces petits muscles est doublement intéressante, tant en eux-mêmes que dans leurs zones de commande qui sont très intellectualisées.

D'autres motifs sont en outre à considérer. En effet, le travail et la fatigue musculaires sont accessibles grâce à des mesures biophysiques simples. De plus, la fatigue des centres rejaillit sur celle des muscles (c'est l'ancienne notion de chronaxie de subordination de Lapicque). En outre, si l'exercice musculaire retentit sur l'équilibre circulatoire, métabolique et endocrinien, l'inverse est vrai aussi, dans le sens que la fatigue locale dépend du contexte organique général.

Les tissus excitables de l'organisme sont capables de fonctionner à divers régimes : un régime économique dit « de croisière », qui peut être longtemps poursuivi, et un régime plus poussé, dit « de crête », beaucoup plus coûteux. Le régime de croisière comporte lui-même plusieurs niveaux, dont le plus élevé est le régime critique. La fatigue survient d'autant plus vite que l'activité dépasse le régime critique, et se rapproche du régime de crête.

Pour en rester à la fatigue musculaire, on distinguera le travail local, qui intéresse moins

du tiers de la masse musculaire du sujet (soit moins de 10 kg de muscle pour un total de 30 kg environ, chez un homme de 70 kg), le *travail régional* qui s'étend du tiers aux deux tiers de la masse musculaire, et enfin le *travail général* qui intéresse plus des deux tiers de la musculature striée.

La fatigue se manifeste de manière différente dans le *travail statique*, où il n'y a pas de mouvement (cette forme est fréquemment observée dans le poste de travail moderne), et dans le *travail dynamique* qui s'accompagne de mouvements.

L'*ergographie* est une méthode ancienne d'exploration de l'activité musculaire, due à Mosso, qui a été perfectionnée à l'aide d'appareils où la puissance est maintenue constante. Le physiologiste français Scherrer et son école ont ainsi montré qu'il existe une relation simple entre le *temps limite* (durée pendant laquelle un travail peut être maintenu), et le travail ainsi réalisé. Le *travail limite* dépend de deux facteurs, l'un de réserve énergétique, et l'autre qui tient lui-même à la reconstitution du potentiel énergétique de la contraction musculaire.

Si le travail effectué est inférieur ou égal au facteur de reconstitution, le travail peut être poursuivi très longtemps; mais s'il le dépasse, l'épuisement sera atteint dès que la réserve énergétique (qui est faible) aura été dépensée. Cette relation rend compte de toutes les formes de travail musculaire, et trouve son application en médecine sportive, où elle explique la notion dite « du *second souffle* ».

Le travail statique conduit à une défaillance de l'irrigation sanguine du muscle, à partir du moment où la force de contraction dépasse le 1/6 environ de la force musculaire maximale; le régime de crête est ici rapidement atteint.

Plusieurs autres techniques nous renseignent sur les phénomènes intimes de la fatigue musculaire.

L'*électromyographie* enregistre l'activité électrique du muscle au repos, où elle est minime, et pendant la contraction, où elle est constituée par de petites variations irrégulières des potentiels pour une contraction faible, et par des variations rythmiques de plus grande amplitude pour des contractions fortes qui mettent en jeu un plus grand nombre de fibres. Nous parlons ici, non pas de l'électromyographie dite « de *puncture* », où des aiguilles fines sont introduites dans le corps musculaire pour capter les potentiels d'une seule unité motrice, procédé d'exploration très spécialisé, mais de la technique applicable à la médecine du travail et au sport qui utilise des plaques posées sur la peau, et qui enregistre en bloc les potentiels d'action de plusieurs unités motrices. Un travail musculaire en régime critique entraîne des modifi-

cations des tracés, diversement interprétées par les auteurs, mais qui, dans leur ensemble, se traduisent par une augmentation d'amplitude des phénomènes électriques, et surtout par une diffusion des potentiels d'action à des muscles qui n'étaient pas primitivement intéressés par le travail et jouaient seulement le rôle de fixateurs articulaires. C'est ce que nous avons personnellement observé dans le travail de perforation en mécanographie au fur et à mesure que s'installe la fatigue. Enfin, l'*électromyogramme* élémentaire du muscle fatigué montre la tendance au battement synchrone de plusieurs unités motrices, à une fréquence d'environ 9 cycles, phénomène que l'on peut rapprocher du tremblement dit de fatigue.

Si l'on stimule électriquement le nerf moteur du muscle fatigué, les potentiels d'action persistent en dépit d'une chute importante de la force de contraction.

La mesure des *chronaxies*, la courbe intensité-durée du seuil de réponse motrice au stimulus appliqué sur le nerf ou le muscle à travers la peau, donnent des renseignements très intéressants en médecine du travail ou sportive, et permettent d'objectiver les facteurs périphériques ou centraux de la fatigue.

Adaptations circulatoires et respiratoires

Le travail musculaire augmente non seulement le débit sanguin du muscle (qui peut atteindre 160 ml/minute pour 100 g de muscle dans un travail intense), mais aussi le rythme et le débit cardiaques ainsi que la ventilation pulmonaire. Les catécholamines (hormones de la médullo-surrénale) et la réticulée activatrice jouent ici un rôle important. Il apparaît aussi que, dès que le travail musculaire en régime de crête tend à devenir régional et surtout général, le cœur n'est plus en mesure d'assurer un débit sanguin suffisant. Plus la portion de la musculature générale intéressée par le travail devient importante, plus les phénomènes cardio-respiratoires deviennent limitatifs.

Les physiologistes du travail (Lehmann, Brouha, Metz) ont utilisé les modifications circulatoires, respiratoires et hormonales (rythme, débit, consommation d'oxygène, production de gaz carbonique, libération des catécholamines) dans l'étude ergonomique des postes de travail.

L'accélération cardiaque est immédiate et peut même précéder le travail, ce qui met en cause les phénomènes d'activation liés à la substance réticulée.

Le rendement du muscle peut dépasser 25% à condition que le travail soit fait dans des conditions optimum d'amplitude, de force, de

vitesse et de fréquence. Ce rendement s'effondre dès qu'apparaît la fatigue, qui est précoce dans le cas de travail dynamique lent, de mouvements de faible amplitude, du travail des petits muscles, de charges trop fortes, et plus encore de travail statique.

Les causes de la fatigue musculaire

En résumé, la fatigue musculaire trouve son origine à la fois dans le système de commande, dans le système d'apport d'oxygène et dans les tissus eux-mêmes.

En ce qui concerne le système de commande, dans le travail en régime critique, la fréquence des impulsions de l'influx nerveux (6 par seconde) n'est pas un facteur limitatif pour la fibre nerveuse, ni la plaque motrice (zone de jonction de la fibre nerveuse motrice et du muscle), ni la membrane de la fibre musculaire. Le tonus musculaire est capable de se maintenir longtemps, les fréquences d'impulsion étant de 3 à 5 par seconde. En régime constant, la fréquence critique des influx est environ de 15 par seconde.

La fatigue des centres nerveux n'est pas homogène; l'activité des fibres musculaires « pâles » (dont dépendent le tonus et les mouvements lents) et celle des fibres « rouges » (qui commandent les muscles à activité rapide) ne dépendent pas des mêmes neurones mo-

teurs. D'une manière générale, la marge de sécurité en régime constant, c'est-à-dire la résistance à la fatigue musculaire, est plus grande pour les systèmes de commande périphériques que pour les centres, lesquels sont les plus vulnérables.

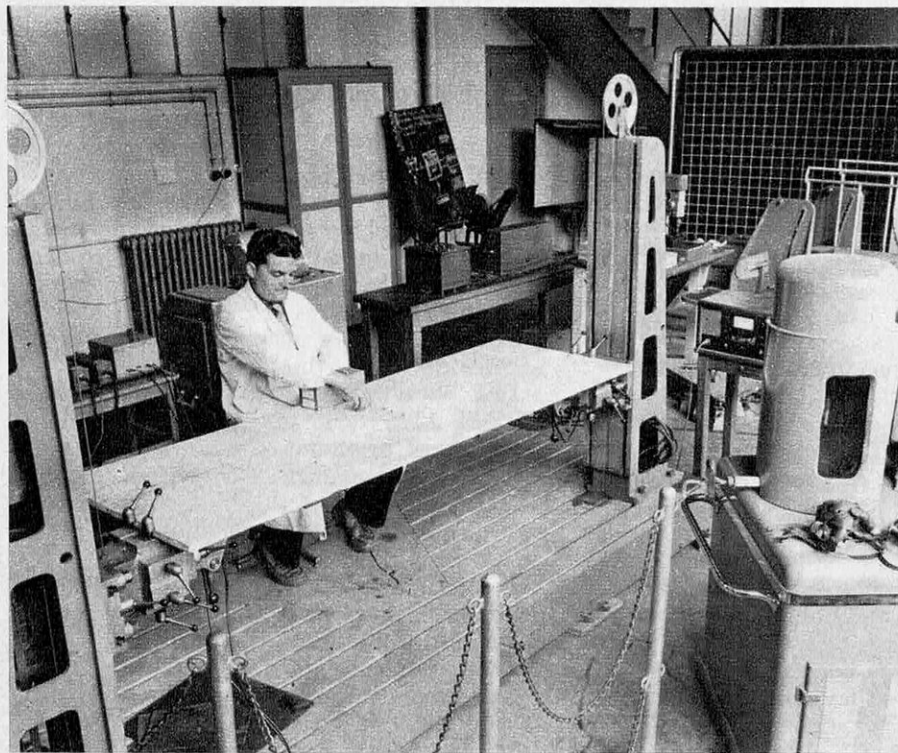
Dans un travail à puissance critique, l'apport d'oxygène est d'environ 25 ml/mn par 100 g de muscle. Dans le travail général, on l'a dit, les possibilités cardio-respiratoires deviennent rapidement limitatives. A plus forte raison, en atmosphère raréfiée ou chaude, la limite est plus vite atteinte, et la fatigue plus précoce.

En ce qui concerne la fatigue tissulaire, nous ne reviendrons pas sur l'aspect biochimique déjà décrit. Il concerne en outre les protéines contractiles de la fibre (actine et myosine). Enfin il faut noter qu'en régime critique, la vitesse de diffusion de l'oxygène et des métabolites à travers la membrane de la fibre musculaire constitue un nouveau « goulot d'étranglement ».

La fatigue visuelle

Ne pouvant nous étendre sur les phénomènes si complexes, et il faut l'avouer, si mal connus de la fatigue nerveuse, il reste quelques mots à dire sur la fatigue des organes des sens.

La *fatigue visuelle* se manifeste par des signes oculaires (sensations anormales, clignements, inconfort ou douleur), des troubles de



Au centre de Physiologie du Travail, la plate-forme piézoélectrique décode les troubles de l'équilibration consécutifs à la fatigue d'un sujet au cours de l'exécution de certains travaux. Les variations de pression sont ensuite enregistrées et amplifiées. Ces indications seront mises à profit dans l'aménagement des postes de travail.

la vision (franges colorées dans la lecture, vision double), et enfin par des troubles généraux où domine le mal de tête.

La fatigue visuelle frappe plusieurs structures :

La *fatigue ciliaire* porte sur le muscle de l'accommodation chargé de modifier la courbure du cristallin : elle frappe donc de préférence les sujets atteints d'un défaut de réfraction, qu'elle peut ainsi révéler.

La *fatigue de convergence* perturbe l'équilibre oculo-moteur qui préside aux mouvements combinés des deux yeux, les axes visuels devant normalement converger vers l'objet fixé dans toutes les directions du regard. Cette forme de fatigue touchera de préférence les sujets atteints de troubles de la convergence, où les muscles oculo-moteurs sont déjà soumis à des efforts importants.

Inversement, la fatigue générale retentit sur ces muscles : la mesure du punctum proximum d'accommodation, l'apparition d'hétérophories (déviations des axes visuels des deux globes) constituent des tests valables de la fatigue générale.

Enfin, la fatigue oculaire siège aussi dans les structures nerveuses : rétine et centres de la vision. On a proposé comme autre test de fatigue générale la modification de la fréquence critique de fusion lumineuse. Dans ce test, dit du « flicker », le sujet fatigué perçoit comme une lumière continue des éclats lumineux qu'il devrait normalement dissocier.

La fatigue auditive

Au sens propre, elle est liée à l'*adaptation*, phénomène général en neurophysiologie : elle se traduit, pour l'oreille, par une élévation du seuil de perception, qui apparaît avec le stimulus, et qui disparaît avec lui. La fatigue auditive qui fait suite au stimulus sonore s'accompagne d'une élévation, plus ou moins durable, du seuil ; elle s'étend à des fréquences plus hautes que celles du son stimulant, et même à l'oreille opposée, en cas de stimulation unilatérale. La fatigue générale due au bruit est un phénomène plus complexe ; elle implique des réactions émotives, végétatives et hormonales en rapport avec la vocation d'alarme de l'audition.

L'ergonomie

On groupe sous le terme d'ergonomie tout ce qui a trait à l'étude scientifique de l'homme au travail. Ce n'est donc pas une science unique, mais une mosaïque de disciplines multiples. Version nouvelle de ce que les Anglo-Saxons appelaient déjà « Human Engineering », l'ergo-

nomie recouvre non seulement tous les moyens de limiter la fatigue industrielle, mais elle s'attache à normaliser les interactions du complexe homme-machine, grâce à la collaboration des spécialistes des techniques de l'homme et des ingénieurs. L'aménagement d'un poste de travail suivant les règles d'une ergonomie rationnelle tend ainsi à augmenter le bien-être, le rendement et la productivité du travailleur, et à alléger sa fatigue, tout au moins en ce qu'elle est due au travail. Le monde moderne montre en effet que la fatigue tient autant à un mode de vie global qu'à une certaine forme de travail.

Burger et De Jong, pionniers de l'ergonomie, définissent cette science comme « l'application des connaissances biologiques relevant de l'anatomie, de la physiologie, de la psychologie expérimentale et de la médecine du travail, à l'étude du travail accompli dans les meilleures conditions d'emploi ; l'optimum de fonctionnement du complexe homme-machine est ainsi réalisé grâce au maintien d'un équilibre convenable entre les charges imposées par la tâche et les capacités réelles du sujet. Ainsi les besoins de la productivité sont-ils conciliés avec les désirs et les possibilités tant de l'homme que de la femme, en vue de sauvegarder leur santé et leur dignité. »

L'ergonomie est basée sur quelques observations concrètes :

— la machine n'est pas une éventualité inéluctable ; toute machine peut être modifiée et perfectionnée ;

— l'adaptation de l'homme à son milieu tient davantage à des modifications délibérées de ce milieu qu'à des changements psychologiques ou physiologiques de l'homme lui-même : ainsi l'adaptation au froid se fait mieux par les vêtements et le chauffage qu'en essayant de stimuler la quantité de chaleur produite par le corps humain (thermogenèse). On touche ici aux problèmes de l'optimum d'ambiance ;

— l'ergonomie s'inscrit dans un mouvement qui va à l'inverse des premiers travaux sur l'organisation du travail (Taylor, Gilbreth) : au lieu de perfectionner la machine et les cadences, sans se soucier de leurs répercussions humaines, c'est l'homme qui devient le centre de référence ergonomique, la machine étant modifiée en fonction de lui.

Ainsi l'ergonomie préfère concevoir un équipement technique qui ne conduise pas l'opérateur à dépasser ses limites, plutôt que de tenter une adaptation forcée, par voie de sélection ou d'apprentissage, aux exigences de la machine.

Parmi les thèmes qui intéressent l'ergonomie, on retrouve des problèmes bien connus en médecine et en physiologie du travail : travail musculaire de force, aspects biométriques et

biomécaniques de l'aménagement du poste de travail, utilisation des données sensorielles, aménagements de dispositifs de commande, éclairage, bruit, conditionnement d'air, aménagements des horaires. L'automatisation a introduit de nouveaux critères, qui tiennent à la surveillance et à la correction du système automatique de fabrication, à la manutention, ou à l'optimisation des goulots non encore automatisés, à l'entretien et au dépannage, et enfin à la programmation.

Burger et De Jong ont fait une analyse ergonomique du travail où ils distinguent trois sortes de charges appliquées à l'opérateur : charges physiques, perceptuelles et mentales. De son côté, Bonjer a fait une étude mathématique des capacités réelles du travailleur. Il devient ainsi possible de réaliser une adaptation harmonieuse de l'homme à la machine.

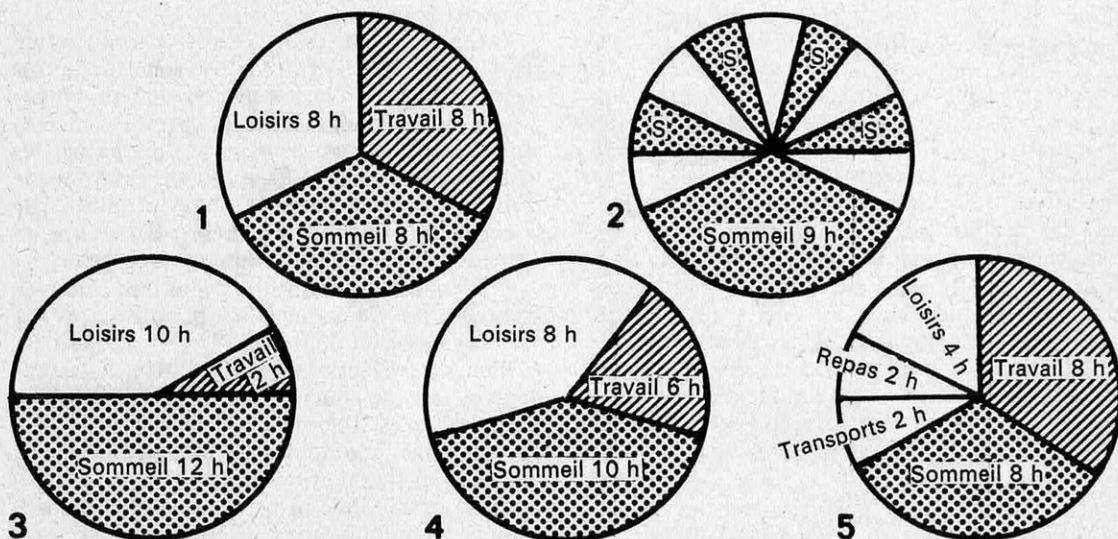
Le sommeil

Le sommeil constitue un état physiologique pendant lequel se reposent et se réparent les systèmes appelés à juste titre « de relation » ; cet état s'oppose d'une manière rythmique, dans le cours du nyctémère, aux processus de vigilance et d'activité. Pendant le sommeil, ni les fonctions métaboliques, ni celles du système neuro-végétatif ne sont interrompues, bien au contraire. Si l'activité de veille est caractérisée

par une prédominance des phénomènes cataboliques, pendant le sommeil ce sont les processus anaboliques de réparation qui l'emportent. Les organes de la vie de relation, qui dépendent du combustible et qui épuisent temporairement les réserves de l'organisme pendant la phase d'activité, trouvent dans le sommeil leur restauration. Activité et sommeil sont donc des fonctions alternantes.

Chez l'homme, sujet à activité diurne, le sommeil prend normalement place la nuit. Mais il est de nombreux animaux à activité nocturne — la souris et le rat par exemple — dont le sommeil a lieu de préférence pendant le jour. En outre, certaines espèces animales possèdent une activité dite *polyphasique*, c'est-à-dire que leurs périodes de sommeil et d'activité motrice sont discontinues. Chez d'autres, l'activité et le sommeil sont modulés non seulement par le cycle nyctéméral, mais par celui des saisons : les animaux hibernants, comme on sait, sont capables de s'endormir pendant toute la mauvaise saison, en vivant au ralenti sur leurs réserves.

Enfin, le sujet jeune dort davantage que l'adulte, et plus encore que le vieillard. En effet, chez l'être jeune, les processus d'anabolisme sont dominants : le nourrisson et l'enfant doivent non seulement assurer leur vie de relation, mais d'abord construire leur propre organisme. Chez eux l'anabolisme l'emporte



- 1 — Schéma théorique de la répartition de l'activité quotidienne en trois tranches égales de 8 heures chacune.
 2 — Le rythme polyphasique du nouveau-né à 5 repas par jour.
 3 — L'enfant de 7 ans doit, d'après Bojlen, dormir 12 heures et travailler 2 heures à l'école.

- 4 — L'enfant de 13 ans doit, toujours d'après Bojlen, dormir au moins 10 heures et travailler seulement 6 heures à l'école.
 5 — Dans une journée normale d'adulte, temps des repas et des transports déduits, il demeure seulement 4 heures pour les loisirs, en fait à partager entre les activités personnelles et familiales.

sur le catabolisme, la construction sur la destruction. Chez l'adulte, ces deux processus sont en équilibre, à travers l'alternance harmonieuse des périodes de repos et de sommeil, et des périodes d'activité.

Le nouveau-né et le jeune sont non seulement capables de dormir davantage que l'adulte, mais chez eux le sommeil est polyphasique, tandis que chez l'adulte il est continu.

Pendant le sommeil, les relations sont coupées avec le monde extérieur, l'activité volontaire du muscle strié est interrompue, le tonus musculaire est relâché, les organes des sens ont une activité soit réduite (c'est le cas pour l'audition et la sensibilité cutanée), soit nulle (la vision); l'activité psychologique de veille est supprimée au profit de l'activité dite *onirique*. Le sommeil constitue donc moins un blocage de toutes les fonctions que leur arrêt temporaire et stratifié : ce sont les fonctions les plus évoluées et les plus fatigables qui s'interrompent en premier lieu, les systèmes d'alerte (l'audition notamment) restant moins profondément endormis que les autres. Le sommeil, comme on sait, s'installe progressivement. Il demande le silence et l'obscurité, et d'une manière générale l'occultation du champ perceptif de l'individu, afin que la coupure s'établisse plus facilement entre l'être et le monde extérieur. Il nécessite aussi la position couchée qui est la plus favorable au relâchement de la musculature striée.

Le sommeil physiologique n'interrompt pourtant pas toute l'activité musculaire volontaire, comme le fait le coma, puisque les sphincters gardent leur tonicité, ainsi que le muscle masséter qui maintient encore la mâchoire inférieure. D'autre part, il persiste pendant le sommeil normal une certaine activité musculaire spontanée, ainsi qu'en témoignent les nombreux changements de position du dormeur. Les réflexes tendineux sont moins vifs et peuvent disparaître; les réflexes cutanés diminuent aussi. Dans le sommeil profond, l'excitation de la plante du pied provoque l'extension du gros orteil et la flexion en masse du membre inférieur. Le réflexe de Babinski ainsi provoqué témoigne d'une baisse de l'effet de freinage du cortex moteur sur les centres nerveux de l'activité réflexe qui sont situés dans la moelle épinière.

Les sens, comme on l'a dit, ne sont pas tous endormis d'une manière aussi profonde : la vision, l'odorat et le goût sont les plus touchés; l'audition, la sensibilité à la douleur et le tact le sont moins.

À la personne évoluée et engagée dans le monde extérieur, qui se manifeste dans l'activité vigile, se substitue un être plus primitif, replié sur ses structures profondes, reconstituant ses

réserves, mais capable encore de répondre à une situation insolite dont il est informé par l'audition, laquelle constitue une véritable fonction d'alarme.

Pendant le sommeil, la fréquence respiratoire et cardiaque, la tension artérielle, la ventilation pulmonaire, le métabolisme de base et la température centrale diminuent. Par contre, les mouvements et les sécrétions de l'estomac et de l'intestin persistent, ainsi que les processus d'absorption et d'anabolisme.

Que retenir de tout ceci? *Le sommeil siège avant tout dans les systèmes de relation* : le cortex cérébral sensori-moteur, la formation réticulée activatrice, les organes des sens, la musculature striée, c'est-à-dire les systèmes excitables de l'organisme, dont l'activité est capable de s'étaler sur un éventail très large de variations fonctionnelles. Ces systèmes sont doués non seulement d'un régime de croisière, mais aussi d'un régime de pointe. Ils contractent, au cours de leur activité, des dettes en oxygène ou en substrats qu'ils devront rembourser. Ils accumulent des produits de dégradation qui devront être éliminés. Le repos et surtout le sommeil suspendent l'activité catabolique du système de relation, et donnent la suprématie aux processus réparateurs d'anabolisme.

La privation de sommeil

La privation de sommeil produit des troubles graves surtout chez les sujets jeunes : le chiot privé de sommeil meurt en 4 à 6 jours. La veille forcée est mieux supportée par l'adulte, mais elle tend néanmoins vers une dégradation progressive des performances physiques et mentales et vers des troubles psychiques qui sont dus, non seulement à la privation de sommeil, mais aussi à celle du rêve.

G.O. Morris et M.T. Singer ont bien montré la nature des troubles dus à la privation de sommeil, au cours d'expériences étendues sur deux ans. Les sujets volontaires étaient soumis au rythme suivant : 4 jours d'examen psychologiques, 3 à 4 jours de privation de sommeil, 4 jours de récupération, et ainsi de suite. L'expérience permit de classer les sujets en quatre groupes :

- les sujets bien équilibrés présentent un minimum de troubles : ils ont du mal à se tenir éveillés, mais leurs tests de personnalité sont peu perturbés;

- d'autres nient leur envie de dormir; leurs tests d'intelligence sont affaiblis; on note de la désorientation, des illusions visuelles, des nausées et des vomissements;

- d'autres encore nient toute envie de dormir et toute sensation anormale, mais leurs tests sont très altérés.

— les derniers se plaignent beaucoup, deviennent agressifs, mais leurs tests ne sont pas plus perturbés que chez les précédents.

Ce sont les personnalités de type hystérique, facilement accessibles à la suggestion, ou de type schizoïde et doués de faibles moyens d'adaptation, qui résistent le plus mal. Les hystériques sont les plus sujets aux hallucinations visuelles, et leur attitude provoque des mouvements d'imitation de la part de leurs congénères.

Comme on l'a observé dans des expériences analogues, l'attitude sévère ou bienveillante des moniteurs, et les phénomènes psycho-sociologiques de groupe jouent ici un rôle très important, soit pour masquer les troubles, soit pour révéler les failles de la personnalité de base qui apparaissent avec le manque de sommeil.

Les théories du sommeil

De nombreuses théories ont été proposées pour expliquer le sommeil : la plupart, considérées comme insuffisantes, font actuellement place à une conception plus large de l'alternance des fonctions de veille et de repos.

Une théorie chimique admettait la production au cours du travail d'une substance douée d'un pouvoir « endormissant » ; en effet, des expériences montraient que le liquide céphalo-rachidien d'un chien en état d'insomnie était capable, lors qu'on l'injectait à un chien éveillé, de provoquer le sommeil. Ces expériences ont été reprises récemment par M. Monnier et L. Hösli qui sont parvenus à extraire du sang du sujet endormi un facteur humoral hypnogène.

Dans la théorie de Pavlov, le sommeil est considéré comme un processus d'inhibition interne s'étendant au cortex cérébral, et gagnant plus ou moins en profondeur. Pavlov avait observé en effet que certains stimuli inhibiteurs déclenchaient le sommeil chez le chien, mais aussi que l'exclusion des excitations sensorielles, dites extéroceptives, et des stimuli internes dits proprioceptifs, plaçait l'animal en état de sommeil prolongé.

A l'époque où la physiologie nerveuse, dominée par une conception mécaniste, était à la recherche de « localisations » des principales fonctions cérébrales, on a invoqué divers centres nerveux du sommeil. En fait, dans l'encéphalite léthargique, Von Economo a pu mon-

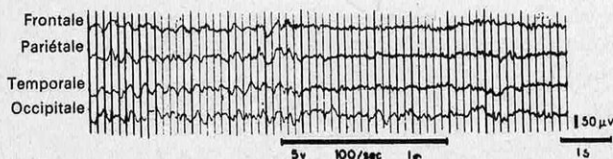
trer l'existence de lésions siégeant dans la substance grise du troisième ventricule et de l'aqueduc de Sylvius. Hess a insisté aussi à juste titre sur le rôle important du parasympathique dans le sommeil : ce système (antagoniste de l'orthosympathique, responsable lui-même des phénomènes de dépense et lié à l'activité vigile) commande plutôt les phénomènes de repos et de réparation. Hess a montré qu'en excitant, avec de fines électrodes, une région située entre le sous-thalamus et le thalamus, près du faisceau de Vicq d'Azyr, on provoquait le sommeil chez l'animal.

En fait, à l'heure actuelle, ce n'est plus d'un centre hypnique qu'il s'agit, mais d'une conception plus large des fonctions de la veille et du sommeil, dans le cadre des recherches physiologiques et pharmacologiques modernes, et dans celui de la théorie du comportement et des motivations.

La formation réticulée joue ici un rôle majeur ; si l'on provoque des lésions étendues de cette formation chez l'animal, on assiste à une baisse de la vigilance voisine de l'état de sommeil. Les hypnotiques du type du gardénal, les neuroleptiques du type de la chlorpromazine, dépriment la formation réticulaire. Inversement, les amines sympathicotoniques la stimulent ; de même, l'excitation par des électrodes placées à demeure permet de réaliser à volonté les divers degrés de la vigilance. Si l'on augmente l'intensité du courant, on peut ainsi passer graduellement d'un simple éveil de l'attention à des mouvements d'investigation pour aboutir à un véritable état de rage et d'agitation désordonnée.

Sommeil et électroencéphalographie

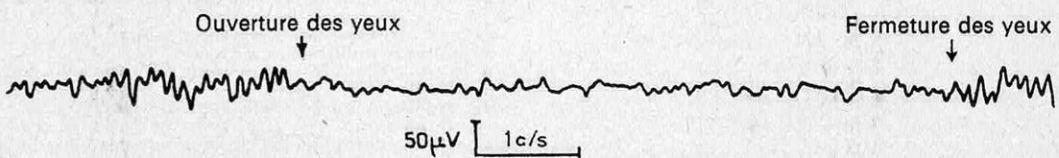
L'enregistrement de l'activité électrique du cortex (électroencéphalographie) pendant le sommeil apporte des renseignements très précieux : le sommeil physiologique ou provoqué par les barbituriques, les états résultant des destructions des formations réticulaires présentent une parenté frappante. Inversement, la stimulation de la formation réticulée active substitue aux ondes lentes et de grande amplitude caractéristiques du repos les ondes moins amples et de fréquence plus élevée qui sont associées aux réactions d'éveil.



Effet de la stimulation de la formation réticulaire ascendante sur l'électroencéphalogramme d'un sujet assoupi.
Pendant la stimulation, représentée par un trait horizontal, un rythme rapide et de bas voltage remplace le rythme lent et de grande amplitude du sommeil.
L'activation est générale, mais plus nette sur la région antérieure du cortex.



Après l'arrivée d'une course de grand fond.



L'électroencéphalogramme d'un sujet normal; éveillé, mais au repos et les yeux fermés, le tracé montre des ondes en longs fuseaux.

Ce rythme disparaît si le sommeil s'installe et aussi si l'attention est éveillée par l'ouverture des yeux.

Loomis et Gray-Walter ont étudié les premiers le sommeil normal de l'homme à l'aide de l'enregistrement continu de l'électroencéphalogramme. Chez le sujet normal éveillé, les yeux fermés et au repos, les ondes dites *alpha* se succèdent sous forme de longs fuseaux de figures sinusoïdales. L'ouverture des yeux, une stimulation sensorielle, un effort d'attention abolissent d'une manière transitoire cette activité plus ou moins régulière, ne laissant subsister que de petits rythmes à cadence accélérée. Ceux-ci disparaissent instantanément si le sujet retrouve son calme antérieur, et les fuseaux *alpha* surgissent à nouveau. Les variations du tracé de l'état de veille spontané se bornent à cette alternance entre les figures de l'état vigile et celles du repos psycho-sensoriel.

Au contraire, pendant le sommeil, nous dit Gray-Walter, « alors que les performances physiologiques et mentales semblent avoir atteint leur niveau le plus bas, une houle de rythmes électriques continue à balayer le cerveau en une procession chatoyante ». « Par ses variations soudaines et nombreuses, ajoutent Arfel-Capdevielle et Fischgold, l'électroencéphalogramme du sommeil — ou du moins de certains de ses stades — prouve que le sujet endormi reste étrangement sensible à des stimulations venant du monde environnant, ou aux messages envoyés par ses propres organes ». Et si l'on se penche avec Gray-Walter encore sur le tracé d'un sujet qui s'endort, on comprend combien le sommeil « dans un monde rétif et hostile, est un dur enjeu à gagner ».

On décrit actuellement quatre stades dans la profondeur du sommeil qui comportent des aspects caractéristiques du point de vue de l'électroencéphalographie : plus le sommeil est profond, plus les ondes lentes ont tendance à devenir continues. Il existe aussi un sommeil dit « paradoxal » dont la profondeur apparente s'accompagne de tracés encéphalographiques rapides, tels qu'on les voit à l'état de veille.

En fait, une nuit de sommeil est faite de stades alternants de sommeil profond et plus léger; chacun de ces stades comporte trois phases : une brève période d'accélération, suivie d'une phase d'endormissement où l'on voit apparaître un ralentissement progressif des rythmes avec augmentation de l'amplitude; puis une phase de sommeil plus léger où le rythme s'accélère et se pince à nouveau.

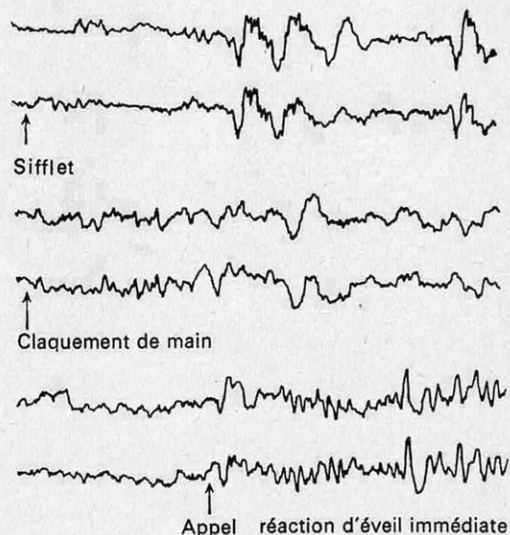
Ces séquences de sommeil plus ou moins profond se succèdent tout au long de la nuit, le réveil matinal n'étant que la fin d'une de ces phases de sommeil léger. Le nombre de ces séquences augmente avec l'âge, chacune pouvant être séparée de l'autre chez le vieillard par un stade de réveil.

Il faut rappeler à ce titre que les gens qui se plaignent d'insomnies passent aussi par les mêmes alternatives et connaissent des séquences de sommeil profond, accompagnées de perte de la conscience; mais chez eux ces séquences sont courtes, et entrecoupées de réveils dont le sujet conserve seulement le souvenir : d'où cette impression de n'avoir pas dormi. En fait, les insomnies totales sont rares et tiennent, en dehors de la privation de sommeil provoquée, à des douleurs physiques et morales intenses, à des états d'excitation maniaque, ou à certaines formes d'encéphalites.

Sommeil et rêve

Chez le sujet normal, les yeux restent immobiles pendant les séquences de sommeil profond, tandis qu'ils s'agitent dans les périodes de sommeil plus léger où le rêve apparaît.

G. Fisher et W.C. Dement ont montré que les mouvements des yeux du dormeur correspondent aux périodes de rêve. Pour un individu donné, le temps total de rêve se montre à peu près constant chaque nuit, et plus long qu'on ne l'imaginait. Entre l'âge de 20 et 30 ans, il paraît occuper 20% environ du temps de sommeil.



Ces encéphalogrammes ont été relevés dans leur début sur un sujet dans un sommeil profond que viennent troubler des stimulations auditives. On voit les effets dissemblables des stimulations « indifférentes », c'est-à-dire sans signification spéciale pour le sujet : coup de sifflet, claquement de main, qui provoquent des réactions fugaces, n'apparaissant qu'après un certain délai. Au contraire, une stimulation significative : appel du sujet par son nom, provoque l'éveil immédiat avec apparition de rythmes rapides.

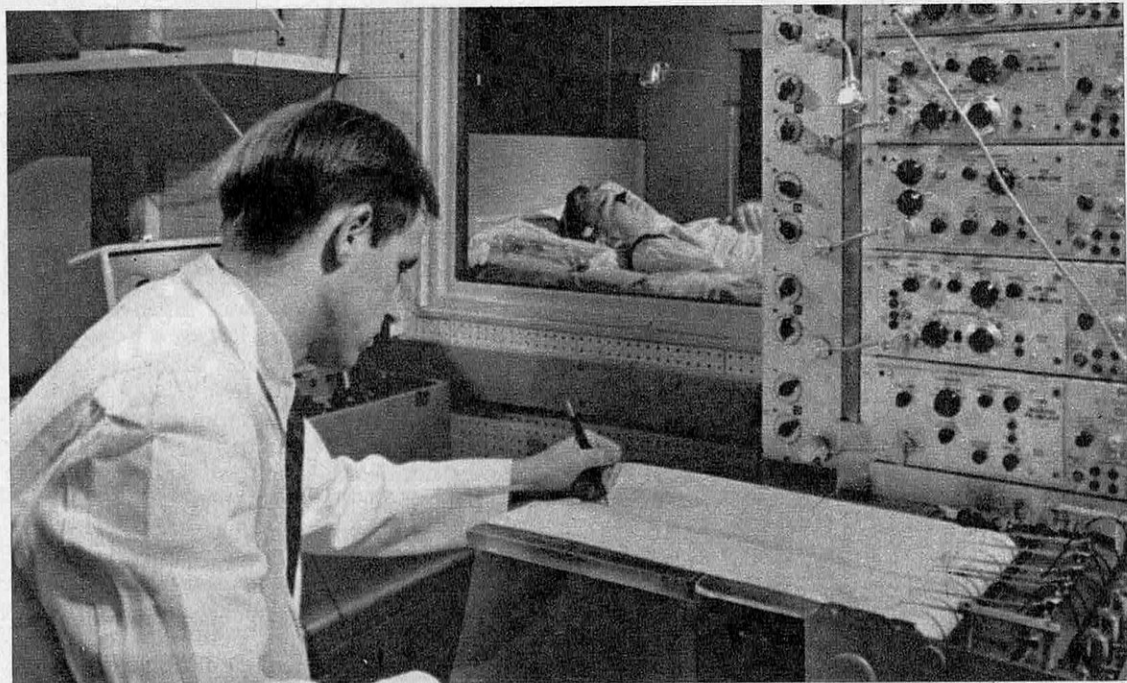


PHOTO SCIENCE SERVICE INC.

L'étude des rêves à l'Institut National de la Santé Mentale à l'Université de New York. Le médecin observe un dormeur tandis que s'enregistrent ses réactions.

Si l'on réveille le sujet pendant qu'il rêve, et qu'on le laisse ensuite se rendormir, on s'aperçoit bientôt qu'on l'a privé de quelque chose, car les nuits suivantes on doit le réveiller de plus en plus souvent, comme s'il était sevré de rêve. La privation de rêve entraîne donc un certain déficit dans la vie mentale profonde, sans dommage grave toutefois; on note seulement une augmentation de la tension émotionnelle, de l'anxiété, de petits oublis, et des troubles discrets de la coordination motrice. La privation complète de sommeil est beaucoup plus nocive, puisqu'elle fait apparaître des illusions sensorielles et des hallucinations visuelles, tous phénomènes qu'on peut considérer comme une sorte de rêve éveillé.

Néanmoins les spécialistes se demandent si la privation de rêve n'est pas néfaste aussi; et notamment celle qui est provoquée par les hypnotiques et les amphétamines. En effet, la psychanalyse considère le rêve comme une soupape de sûreté pour les tensions instinctuelles profondes. Si l'on bloque l'énergie libidinale en privant le sujet de rêves, il se produit un report sur la nuit suivante, où le sujet rêve davantage. Ainsi la mesure du temps de rêve objectiverait l'énergie des pulsions instinctuelles.

Ces recherches modernes sur le sommeil et le rêve, sujets qui frappaient tellement les Anciens, semblent montrer que l'activité de veille et les fonctions hypnotiques et oniriques doivent rester en équilibre, autrement dit, que la rai-

son de l'homme le mieux équilibré a besoin de se nourrir de rêve. N'est-ce pas ce que nous montre la vie quotidienne, tant aujourd'hui que par le passé?

En conclusion

Un dernier point doit être mis en valeur : le bruit, qui est l'un des fléaux du monde moderne, perturbe le sommeil plus encore que l'état de veille. On sait déjà combien il est difficile de s'endormir dans le bruit. G. Lehmann a montré en outre, à l'aide de l'électroencéphalogramme pris chez le sujet endormi, qu'un bruit de 60 décibels, insuffisant pour provoquer le réveil s'il s'agit d'un sommeil profond, altère néanmoins les traces dont il augmente la fréquence et diminue l'amplitude : le sommeil devient ainsi de moins bonne qualité. Mais en outre, et bien que le sujet continue à dormir, le bruit provoque une diminution de l'amplitude du pouls au niveau des doigts, c'est-à-dire une réduction de la circulation périphérique par spasme sympathique vasoconstrictif. Il nous faut insister sur cette action insidieuse et sournoise du bruit sur le système neuro-végétatif et la circulation, même si ce bruit relativement faible paraît bien supporté, et insuffisant pour réveiller le dormeur. Le bruit agit sur nous comme un toxique, même s'il échappe à notre conscience pendant le sommeil.

D^r P. BUGARD

LA VIEILLESSE ET LA MORT

La gériatrie ou médecine de la vieillesse (de *géron*, vieillard, et *iatros*, médecin) a près d'un siècle d'existence (Charcot, Traité des maladies du vieillard, 1866), mais n'a pu que se dépouiller peu à peu de ses trouvailles au profit de spécialités plus légitimes, neurologie et rhumatologie, par exemple. La vieillesse ne constitue pas, en effet, sur le plan biologique, un cadre chronologique défini; sa définition précise est sociale, voire juridique et administrative (retraite). S'il n'y a pas d'âge physiologique défini et si l'âge de l'État Civil donne une idée inexacte de la valeur des individus, certains phénomènes sous-entendent cette définition. Il s'agit de toutes les modifications survenues au cours du temps dans l'organisme, et qui sont à la fois *irréversibles* et *défavorables*; nous disons défavorables pour ne pas y intégrer les phénomènes de maturation et de croissance et ne retenir que la pente descendante de l'organisme à partir de l'adulte, une fois la croissance achevée. Encore que, suivant les fonctions, l'apogée ne soit pas aux mêmes âges, et que la décroissance de certaines fonctions (pouvoir d'accommodation du cristallin, d'où la presbytie)

commence longtemps avant la fin de la croissance, tandis que certains apprentissages psychologiques ou les immunités anti-infectieuses s'acquièrent encore à un âge avancé.

Vieillesse normale et maladies du vieillard

Théoriquement, on devrait distinguer entre les modifications universelles et constantes — « sénescence physiologique » aboutissant à la mort « naturelle » —, les modifications individuelles endogènes (révélation tardive de maladies constitutionnelles), et les affections acquises accidentellement au cours de l'existence, théoriquement évitables dans un « milieu » bio-psycho-social plus parfait. Malheureusement, cette distinction est rarement possible et, pratiquement, il n'est pas démontré qu'elle soit essentielle, car certaines nuisances d'origine extérieure sont pour l'individu inévitables, alors que rien n'empêche d'espérer que les phénomènes de « sénescence » ne puissent être évités ou freinés par des thérapeutiques appropriées.

En fait, ces phénomènes, lorsqu'on observe des sujets âgés, sont tellement intriqués et additionnent tellement leurs conséquences, qu'ils sont difficiles à séparer. Les rides de la peau, le blanchiment des cheveux et des poils sont, avec la perte du pouvoir d'accommodation du cristallin, les exemples les plus certains de sénescence physiologique. Il y en a peu d'autres aussi démonstratifs.

Une autre catégorie de faits est l'accumulation des pertes. L'organisme dispose d'une considérable réserve en tissus fonctionnels. Il ne peut pourtant réparer toutes ses pertes. Alors que le foie régénère après amputation, que le tissu conjonctif et les épithéliums prolifèrent et construisent des cicatrices, et que les centres où s'élaborent les éléments du sang jettent toute la vie sans ralentissement dans la circulation des cellules renouvelées à vie brève, l'organisme ne peut réparer ses pertes en cellules nerveuses, en glomérules du rein, en armature élastique des poumons. Il ne sait pas non plus, semble-t-il, désobstruer ses grosses artères envahies par l'athérome (encore que des vaisseaux nouveaux de petit calibre se forment toute la vie). Ainsi, la marge de sécurité de l'individu diminue d'année en année; l'organisme mange nécessairement son capital. Certains organes, le rein, le système nerveux, le poumon, apparaissent comme des facteurs limitatifs de notre survie.

Ces destructions que nous venons d'énumérer et qui permettent de redonner vie à la vieille image d'un organisme « usé », sont en



Vieilles - Goya - Musée de Lille

pratique toujours dues à des accidents pathologiques identifiables et isolables. Même, dans ces organes, la plupart des cellules ne meurent qu'après l'individu tout entier et paraissent avoir une longévité potentielle supérieure à la vie humaine courante.

De l'« usure » de l'organisme on doit rapprocher un autre aspect : l'« encrassement », le « tatouage », l'accumulation dans l'organisme de substances inertes (anthracose pulmonaire des habitants des villes) ou toxiques (silicose) d'origine extérieure, ou l'accumulation de produits métaboliques : graisses chez l'obèse, fer dans le diabète bronzé, acide urique chez le goutteux, lipides dans l'athérome. Ces derniers produits ne sont pas réellement exclus des circuits métaboliques mais, en pratique, les dépôts sont « cliniquement » fixes.

Il serait pourtant inexact de s'abandonner à une image trop « soustractive », « atrophique », de la vieillesse si l'on songe à la fréquence des proliférations du tissu scléreux en place des parenchymes détruits, à l'exubérance des productions osseuses irrégulières des arthroses, surtout à la quasi constance à un certain âge d'affections prolifératives bénignes (kératoses séniles sur la peau, fibromyome utérin, adénome de la prostate) et à la fréquence régulièrement accrue avec l'âge des tumeurs malignes.

Les infirmités et inconvénients du sujet

agé ne doivent pas être regardées seulement sous l'angle anatomique. Leur nature étiologique (leurs causes) est importante aussi à considérer. Beaucoup d'entre elles apparaissent comme des cicatrices de lésions infectieuses, toxiques, traumatiques, vasculaires, et, partant de ce point de vue, non évolutives (mais la maladie clinique peut évoluer par ailleurs). D'autres répondent, comme à tout âge, à des agressions actuelles évidentes. En fait, il faut surtout prendre garde au rôle croissant joué dans la pathologie, au fur et à mesure que s'élève l'âge moyen des malades, par les agressions cumulatives, les toxiques méconnus qui additionnent lentement leurs effets et les combinent. Le délai nécessaire à l'action (expérimentale ou naturelle) des agents cancérogènes chimiques ou physiques, le temps qu'il faut pour que l'intoxication alcoolique modérée donne une cirrhose, le nombre d'accidents infectieux bronchiques récidivants avant l'insuffisance respiratoire, sont des exemples d'observation courante. Ils donnent une idée du phénomène et doivent nous alerter sur la probabilité de produits tout aussi nocifs dont le rôle est actuellement méconnu, sans doute à cause de leur banalité et de l'abîme entre leur toxicité aiguë (d'étude aisée) et chronique.

Sur le plan pratique, un sujet âgé devient peu à peu une mosaïque de cicatrices, d'infirmités et

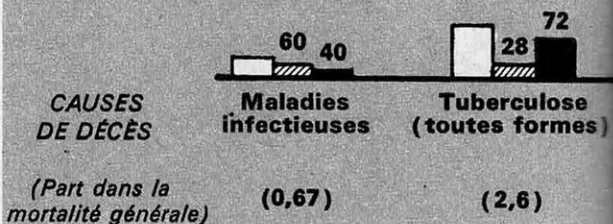
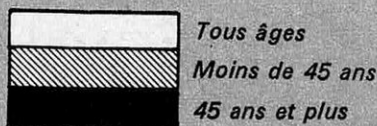
ÉVOLUTION DE L'ESPÉRANCE DE VIE À DIFFÉRENTS AGES

(moyenne des deux sexes)

	à la naissance	à 60 ans	à 85 ans
XVIII ^e s.	28,8 ans	11,9 ans	3,8 ans
1840	40 ans	13,7 ans	3,8 ans
1900	47,5 ans	14 ans	3,8 ans
1920	54,1 ans	14,8 ans	3,8 ans
1946	64,6 ans	16,8 ans	3,8 ans
1963	70,5 ans	18 ans	4 ans

La considérable augmentation de la longévité moyenne (espérance de vie à la naissance) entre le XVIII^e siècle et le milieu du XX^e en Europe Occidentale n'a pas entraîné, au delà d'un certain âge, un très fort accroissement des chances de survie. Le problème de la sénescence reste entier et prend de nos jours un intérêt d'autant plus grand que la population de vieillards est plus importante.

POURCENTAGE



d'affections plus ou moins évolutives et ceci domine les problèmes pratiques de diagnostic et de traitement.



Difficultés de la médecine chez les sujets âgés

Le diagnostic devient difficile, non faute de de signes objectifs, mais parce qu'il y en a trop. Le risque est dans la méconnaissance de diagnostics multiples — ils sont la règle à partir de la sixième décade — ou dans l'erreur de hiérarchisation de ces diagnostics. Ce n'est pas toujours le plus anciennement connu, le plus aisé à découvrir par l'examen clinique et les examens paracliniques (souvent difficiles à multiplier à cet âge) qui est à l'origine du tableau clinique que présente le malade et rend compte des signes fonctionnels mal explicités souvent à travers un psychisme fruste. Ce n'est pas toujours non plus la maladie la plus bruyante fonctionnellement qui pose les problèmes thérapeutiques les plus urgents.

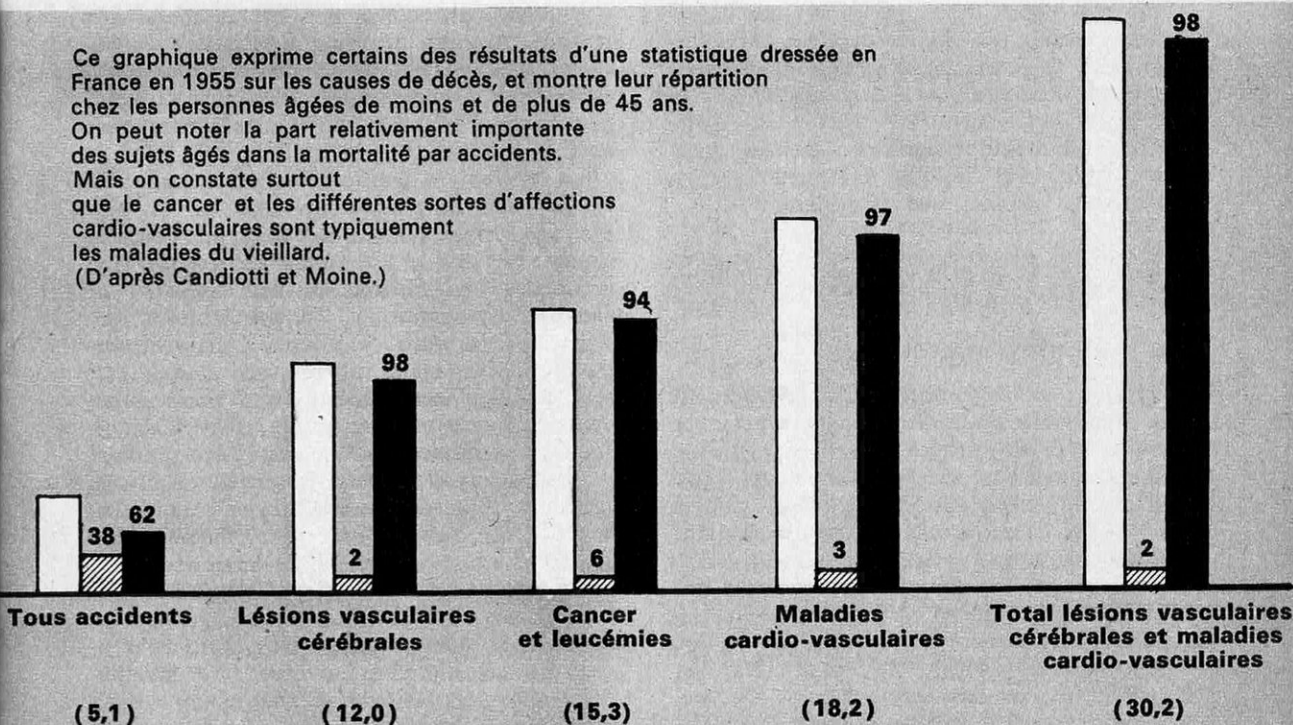
Le diagnostic est difficile, le tableau clinique souvent grave et les troubles fonctionnels impressionnants. L'addition des insuffisances latentes atteint vite un niveau dramatique. Une

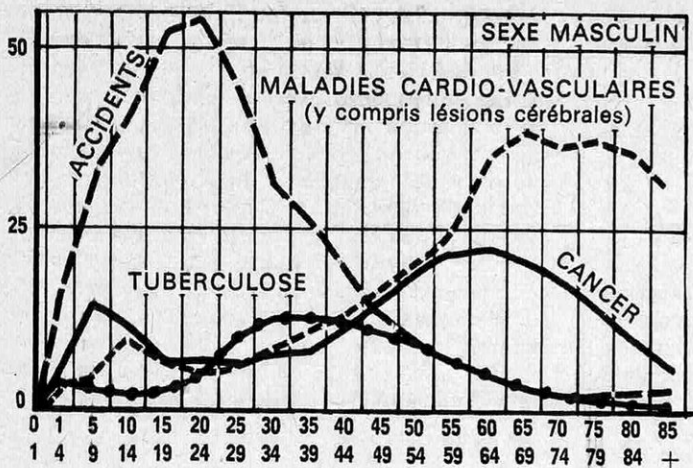
petite infection bronchique, et c'est l'insuffisance pulmonaire; mais, chez ce sujet, l'anoxie, c'est très vite la thrombose veineuse (et l'embolie pulmonaire...) et la confusion mentale avec agitation qui imposera des calmants dangereux pour le réflexe tussigène (qui déclenche la toux) et aggravant l'encombrement des bronches. Voilà un exemple d'un des cercles vicieux d'observation quotidienne qui peuvent aboutir très vite à la mort.

Les indications thérapeutiques sont très difficiles à poser, et l'on évolue toujours entre trop et trop peu.

Trop, car le mode de vie ralenti du vieillard, sans doute aussi ses particularités métaboliques, lui permettent de tolérer assez bien certaines affections. Il marche peu et lentement, et c'est pourquoi sans doute ses rétrécissements artériels, ses arthroses, sont peu gênants, ses troubles cardiaques relativement faciles à équilibrer. Il mange peu, et c'est une des raisons pour laquelle son diabète est latent, et sans doute aussi sa lithiase vésiculaire (calculs biliaires). Trop, car bien entendu les faibles réserves de tissu fonctionnel doivent rendre prudent avant une agression majeure, chirurgicale ou radiothérapique. De même, les doses de médicaments doivent être ajustées à son poids souvent faible et non à l'adulte standard de 60 ou 70 kilos.

Ce graphique exprime certains des résultats d'une statistique dressée en France en 1955 sur les causes de décès, et montre leur répartition chez les personnes âgées de moins et de plus de 45 ans. On peut noter la part relativement importante des sujets âgés dans la mortalité par accidents. Mais on constate surtout que le cancer et les différentes sortes d'affections cardio-vasculaires sont typiquement les maladies du vieillard. (D'après Candiotti et Moine.)





Sur ce graphique, les taux de mortalité d'après ses différentes causes principales sont évalués par tranches d'âge de 5 ans et rapportés dans chaque tranche à 100 décès généraux. On remarque l'importance des décès par accidents jusque vers 40 ans. Mais celle des affections cardio-vasculaires s'accroît très fortement avec l'âge et atteint son maximum chez le vieillard ; elles deviennent alors la cause principale de décès. (D'après Candiotti et Moine.)

Trop peu surtout, car la prudence est une règle morale et non une méthode scientifique et, de toute façon, elle n'est pas l'abstention, car la pusillanimité du malade (et de son entourage), le défaitisme thérapeutique sont les grands ennemis du vieillard malade. Or la rapidité avec laquelle se constituent les cercles vicieux qui mènent à l'asphyxie, à la déshydratation, à la perte d'appétit avec dénutrition, à l'état confusionnel avec agitation, est telle qu'il y a peu d'âges où l'urgence thérapeutique soit plus absolue.

D'excellents résultats sont obtenus chez les sujets âgés depuis la vulgarisation des thérapeutiques modernes. Ils justifient, avec l'allongement de la survie des populations, surtout féminines, l'intérêt porté aux affections du sujet âgé.

Nous ne ferons que signaler ci-dessous quelques particularités cliniques des sujets âgés, en tant qu'elles peuvent être identifiées.



Les maladies infectieuses

Certaines maladies infectieuses deviennent rares à cause des immunités peu à peu acquises au cours de la vie : rougeole, varicelle, rubéole, oreillons, scarlatine ne s'y voient plus. Mais aucune protection particulière n'est due à l'âge, et les immunités acquises incomplètes (prémunition antituberculeuse) et les immunités temporaires (variologique ou vaccinale typhique et typhoïdique) ne vont souvent pas jusqu'à un âge avancé. On voit quelquefois des coqueluches, on voyait des diphtéries, on observe facilement des varioles (Louis XV, qui l'avait eue dans son enfance, en est mort dans la sixième décade de sa vie), et c'est une erreur

de relâcher la discipline de la vaccination jennérienne à un âge avancé. La thyphoïde et le typhus étaient, avant les antibiotiques, d'une redoutable gravité après cinquante ans.

Les infections à pyogènes, les méningococcies ont la même gravité et la même fréquence. On voit moins d'angines et de rhinopharyngites, plus d'infections bronchiques aiguës : la régression des zones lymphoïdes, la mauvaise qualité de l'épithélium bronchique jouent sans doute un rôle. De même, les infections cutanées, les infections urinaires (surtout en amont d'un obstacle, prostatique chez l'homme, ou dans des vessies distendues et s'évacuant mal à la suite de troubles neurologiques) sont très fréquentes, et les lithiases biliaires souvent infectées. Chez le vieillard hospitalisé, la surinfection hospitalière est aussi fréquente et presque aussi grave que chez le nourrisson.

La tuberculose justifie une place à part. Elle est devenue une maladie du sujet âgé. Torpide à cet âge comme aux autres, elle est peu diagnostiquée, car elle y est moins recherchée. Les pleurésies séro-fibrineuses, les atteintes de ganglions lymphatiques, les tuberculoses chirurgicales des os ou des reins sont assez fréquentes. Miliaries et tuberculoses pulmonaires sont les plus communes. On a parlé d'une « anergie », c'est-à-dire d'une disparition de l'état de réaction positive avec l'âge ; en fait, la peau du vieillard rend la cuti-réaction peu valable, et l'intradermo-réaction est banalement positive. La tuberculose n'est diagnostiquée que si on y pense, derrière un amaigrissement, une fatigue, une atteinte de l'état général. Les documents radiologiques sont parfois de lecture moins aisée. Les résultats thérapeutiques peuvent être excellents si on traite ces malades. Non traités, ils sont des contaminants redoutables pour l'enfance, et souvent la contamination d'un enfant sera l'occasion du dépistage.



Les grandes fonctions chez le vieillard

Si les infections ne disparaissent pas, les intoxications accumulent leurs effets, les carences et les déséquilibres aussi, et il y a, avec l'âge, une augmentation régulière des tumeurs malignes et des tumeurs bénignes, des affections dégénératives (athérome, arthroses), des cicatrices fibreuses. La toile de fond de la pathologie du vieillard est, ainsi, faite de la juxtaposition d'une pathologie d'organes, aboutissant à des infirmités polymorphes réduisant de façon sensible les grandes fonctions.

INFIRMITÉS MOTRICES

Le vieillard est — ce qui frappe au premier abord — un *infirmes moteur*. De ces infirmités motrices, la composante neurologique est souvent la plus frappante, séquelles de ramollissements cérébraux (ou état lacunaire), plus rarement médullaires : hémiplésies, syndromes pyramidaux bilatéraux, syndromes pseudobulbaires, rigidités extra-pyramidales sont chez lui fort communs. L'aspect rhumatologique est le plus bruyant fonctionnellement pour le malade : arthroses vertébrales, coxarthroses, arthroses des pieds ont un retentissement fonctionnel plus grave parfois que les lésions centrales qui attirent plus la curiosité médicale. Bien souvent toutefois les douleurs sont plus le fait d'une ostéoporose difficile à affirmer radiologiquement et méconnue devant l'exubérance des signes radiologiques d'arthroses. L'atteinte musculaire n'est peut-être que secondaire aux autres, atrophie musculaire d'immobilisation autour d'articles douloureux ou sur des membres impotents.

MANQUE D'OXYGÈNE

Le vieillard, à tout instant, est au bord du manque d'oxygène (anoxie), et la moindre affection aiguë peut l'y précipiter, et créer ainsi des conséquences cérébrales irréversibles. Cette anoxie, qui est en général le fait d'une rupture d'équilibre en rapport avec un incident aigu, vient mettre en évidence la réduction des marges de sécurité cardio-pulmonaires.

ÉTAT CARDIAQUE

On a beaucoup insisté sur l'état cardiaque des sujets âgés, et on attribue volontiers leur mort à une défaillance cardiaque. Le terme de « cœur sénile » a même été élevé parfois à la dignité d'un diagnostic. En fait, anatomiquement, le cœur du vieillard ne comporte aucune particularité spécifique. Les lésions congénitales bien tolérées (communication intraven-

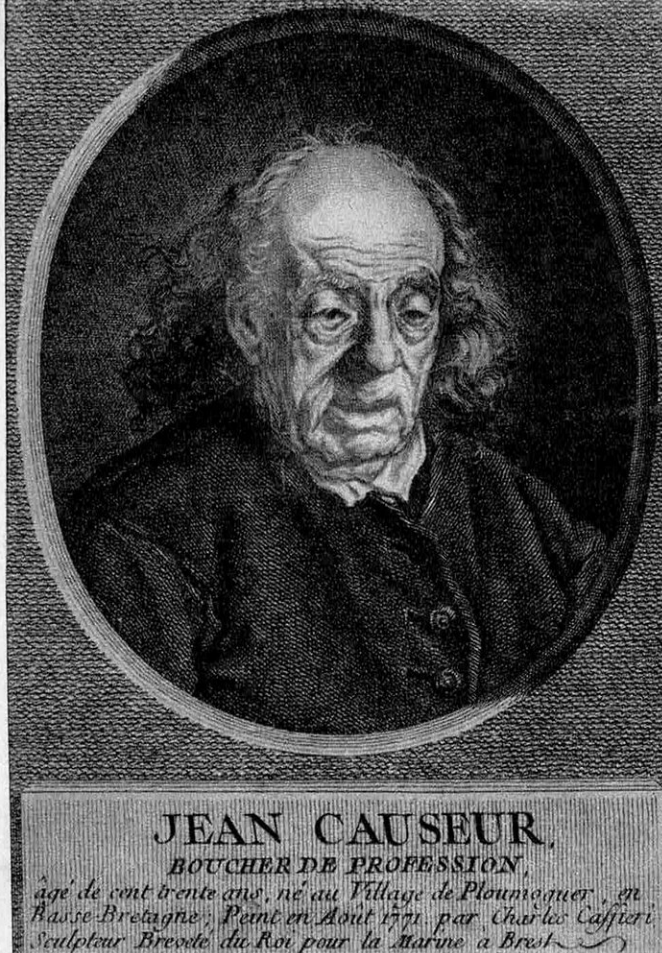
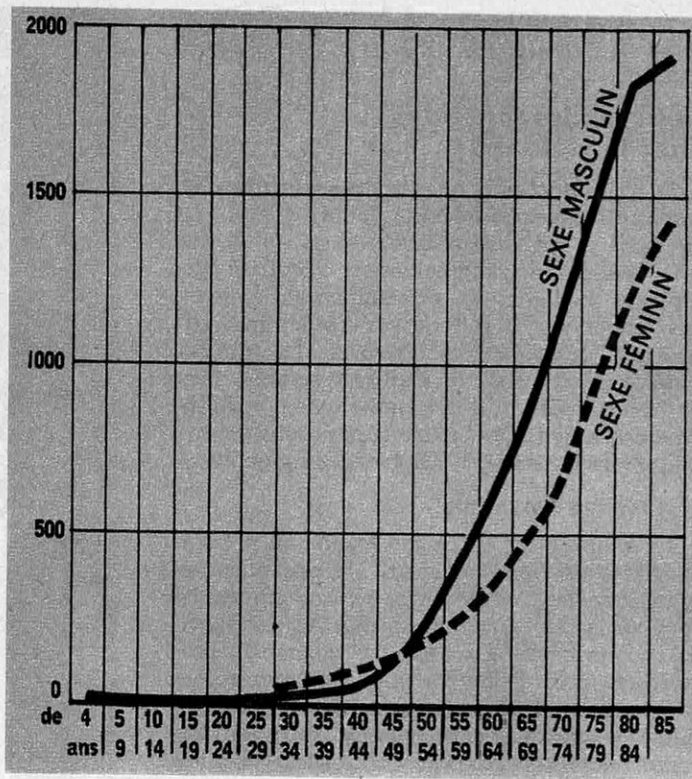


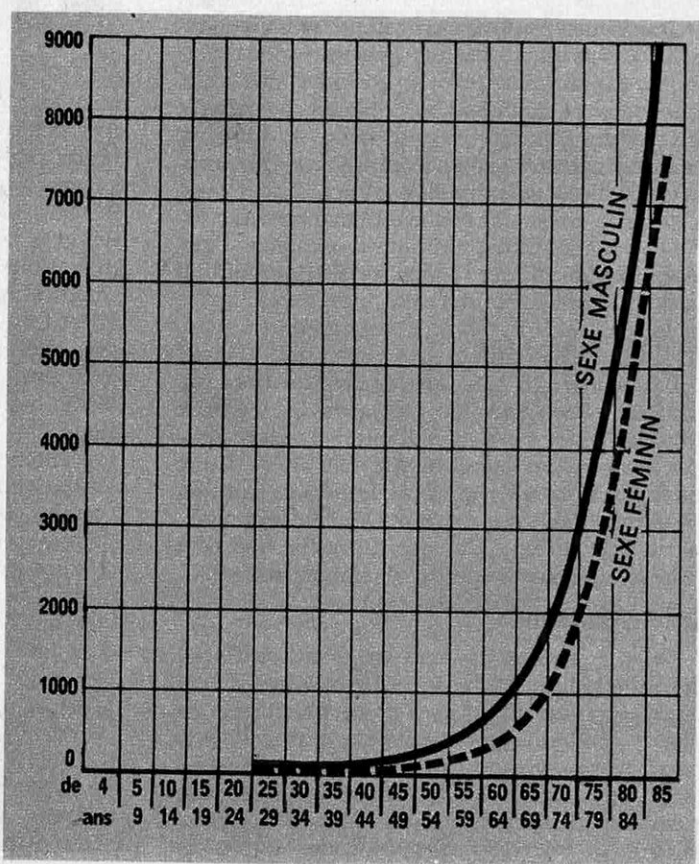
Photo-Boyer - H. Roger-Viollet

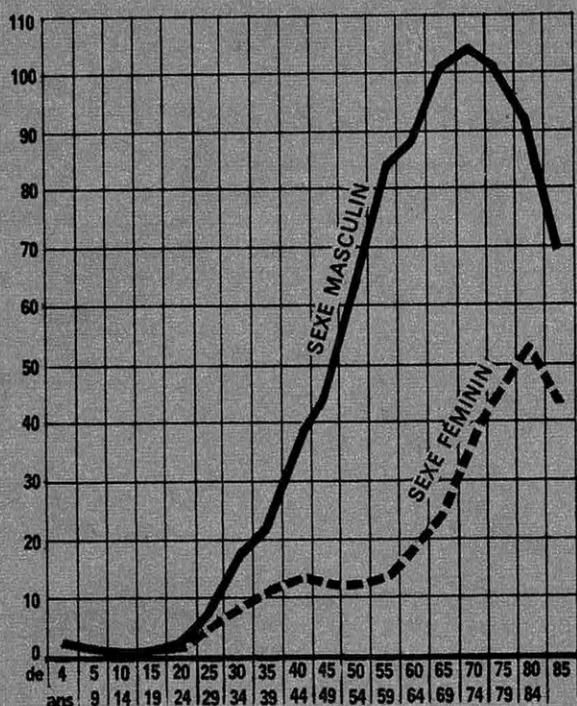
triculaire et surtout absence de fermeture du foramen ovale) y font figure de curiosités, les lésions valvulaires rhumatismales d'exceptions, surtout au point de vue des longévités actuelles. En fait, il s'agit de sujets porteurs d'athérome des gros troncs largement ulcérés et calcifiés, de dilatations fusiformes des gros vaisseaux, de calcifications valvulaires, notamment mitrales. Il est fréquent de constater chez certains sujets des chiffres tensionnels de maximum élevés, avec un minimum normal. Cette anomalie tensionnelle peu évolutive n'est peut-être qu'un signe de rigidité des gros troncs. Beaucoup présentent à l'auscultation de gros souffles systoliques en écharpe étendus à l'aire précordiale ; certains, un souffle diastolique aortique ou un double souffle de la base. La signification de ces souffles est indécise, leur valeur pronostique nulle. Les cicatrices d'infarctus, les infarctus, l'angor d'effort s'observent très fréquemment chez les sujets âgés avec leur allure habituelle. Les troubles du rythme sont très fréquents. L'arythmie complète touche un nombre assez grand de sujets. Sa bénignité fréquente, lorsqu'on peut contrôler ces malades en évitant un rythme cardiaque trop rapide par les digitiques, a justifié en pratique son isolement comme une « arythmie complète sénile » et

Sur ce graphique est représentée la mortalité attribuée au cancer, non compris les leucémies, par rapport à 100 000 habitants de chaque groupe d'âge. L'accroissement commence aussi vers 40 ans, mais est moins brutal que pour les maladies cardio-vasculaires; la différenciation est assez nette entre les deux sexes. L'allure de la courbe ne serait pas sensiblement modifiée si on faisait intervenir les leucémies. (D'après Moine.)



La mortalité par affections cardio-vasculaires, y compris les lésions vasculaires cérébrales, rapportée cette fois à 100 000 habitants de chaque sexe et de chaque groupe d'âge, permet d'établir un graphique encore plus saisissant que celui de la page 144. Rares jusqu'à la quarantaine, les décès qui leur sont attribués prennent une importance relative rapidement croissante dans les deux sexes, bien qu'avec un certain retard chez la femme. (D'après Moine.)



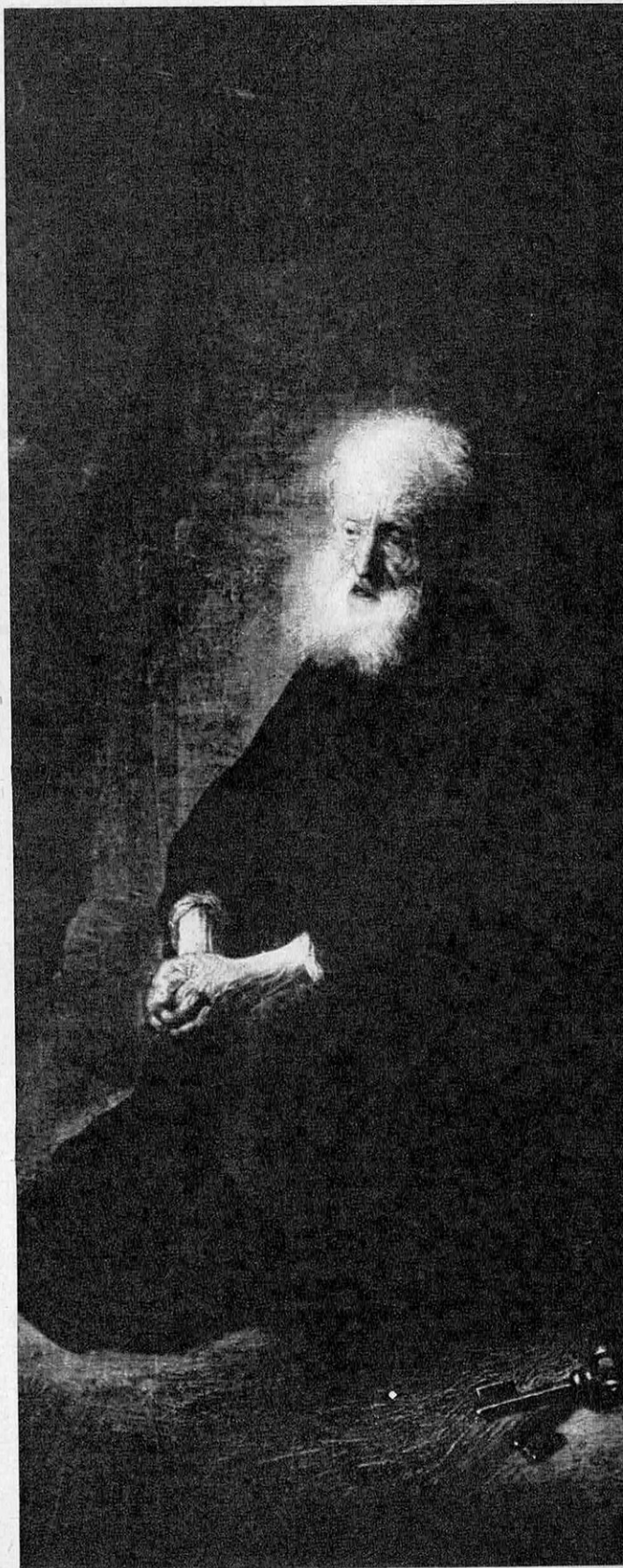


Le graphique de la mortalité par tuberculose de l'appareil respiratoire, établi dans les mêmes conditions que les précédents, montre, compte tenu de la moindre importance de cette maladie dans la mortalité générale, un certain étalement dans le temps et une progression plus irrégulière. On remarque aussi que la mortalité est beaucoup plus forte chez l'homme que chez la femme.

témoigne du caractère limité et peu évolutif des lésions myocardiques qui la créent. Enfin, l'atteinte cardiaque peut être secondaire à l'atteinte pulmonaire.

INSUFFISANCE RESPIRATOIRE

En fait, l'atteinte pulmonaire est plus souvent la cause de l'asphyxie du vieillard. Celui-ci est souvent un *insuffisant respiratoire* en puissance. La rigidité thoracique (cyphose vertébrale, calcification des cartilages), les séquelles pleurales, les mutilations pulmonaires cicatricielles (scléroses), la mauvaise qualité d'un épithélium bronchique, la disparition de l'armature élastique alvéolaire (emphyème atrophique) restreignent les capacités d'échanges gazeux pour le sang circulant. Qu'un brusque secteur soit mis hors de circuit par une maladie aiguë et c'est l'anoxie aiguë, compliquée de défaillance cardiaque



droite aiguë, d'autant plus facilement que la broncho-pneumopathie chronique antérieure a mis le malade déjà en situation de « cœur pulmonaire chronique ». Cet incident aigu peut être mécanique et bronchique. Les broncho-pneumonies de déglutition sont fréquentes à un certain âge, surtout chez des sujets dont la sensibilité, la motricité et la coordination pharyngée sont précaires, après les atteintes neurologiques de type pseudo-bulbaire. Les corps étrangers alimentaires sont fréquents, plus fréquente encore la non-évacuation de sécrétions par une insuffisance du réflexe tussigène ou une inefficacité de la toux. Ce mécanisme joue a fortiori dès qu'il y a troubles de la conscience, et notamment rend compte de la plupart des états pulmonaires compliquant les accidents neurologiques. Les antibiotiques ont diminué la fréquence des abcès en limitant la surinfection.

THROMBOSES VEINEUSES

L'accident aigu est souvent embolique. Toute immobilisation du vieillard l'expose à la thrombose veineuse. N'importe quel épisode fébrile qui le tient au lit, la moindre atteinte traumatique des membres inférieurs impose la prophylaxie des thromboses veineuses par la mobilisation maximum et les anticoagulants. Rien n'est particulier aux thromboses veineuses des vieillards. Leur premier signe est souvent l'embolie pulmonaire. Elle peut en être le dernier. Elle est souvent prise pour un foyer infectieux aigu. Les formes « apoplectiques » de la pneumonie ont dû souvent être des embolies pulmonaires. Les antibiotiques, qui agissent parfaitement sur l'infection broncho-pulmonaire et sont sans action sur la fièvre des thromboses veineuses mais en évitent la surinfection, ont permis d'observer ces faits avec beaucoup plus de pureté qu'au siècle dernier.

Néanmoins, les infections aiguës sont fréquentes chez les vieillards. Bronchites saisonnières, infections virales, pneumonies à pneumocoques, pneumopathies virales surinfectées, elles ne se différencient guère, surtout depuis les antibiotiques, à l'âge avancé de la vie. Le mythe de la « pneumonie du vieillard » et de sa défaillance cardiaque constitue un cadre clinique à distraire de la description de la pneumonie franche aiguë et à redistribuer entre les différentes rubriques que nous venons d'envisager. Sa défaillance cardiaque est plus fréquemment une asphyxie aiguë, parfois compliquée de cœur pulmonaire aigu.

TUBE DIGESTIF, REIN ET GLANDES ENDOCRINES

Le tube digestif du vieillard n'est remarquable que par la fréquence des cancers digestifs, gastriques et coliques, de la diverticulose

colique. L'atrophie des muqueuses digestives, les hernies, sont de fréquence particulière. L'ulcère géant de la petite courbure gastrique, souvent plus hémorragique que douloureux, anatomiquement particulier par l'importance de ses lésions vasculaires, est assez particulier à cet âge. Il faut insister enfin sur l'anorexie ou perte d'appétit pathologique du vieillard, parfois invincible, à l'origine de graves accidents de dénutrition. Elle est cause d'états cachectiques qui constituent le gros diagnostic différentiel des cancers digestifs du vieillard.

La lithiase vésiculaire, dont l'incidence augmente régulièrement avec l'âge, est d'une fréquence extraordinaire chez le vieillard. Sa bonne tolérance est habituelle. Elle n'en constitue pas moins une des occasions les moins rares d'intervenir chirurgicalement chez le vieillard.

On voit chez le vieillard des cirrhoses du foie banales, notamment alcooliques. Près de la moitié d'entre elles (cirrhoses séniles de Roussy et Vermes) restent d'origine assez imprécise.

Il est rare que le rein du vieillard soit cliniquement au devant de la scène. Certes, anatomiquement, il est souvent atteint de lésions glomérulaires ou interstitielles. Mais en fait, les insuffisances rénales graves du sujet âgé sont en général secondaires à des lésions urologiques et à des néphrites ascendantes.

Un certain état d'atrophie polyendocrinienne a été décrit chez le vieillard. C'est en général un insuffisant génital (le problème de la ménopause féminine doit en être distingué), sa sécrétion thyroïdienne et surrénale baisse, sans doute aussi sa sécrétion hypophysaire.



Le cerveau

Il n'y a pas de maladies du système nerveux propres au vieillard, il y a seulement une fréquence extrême chez lui de lésions vasculaires et notamment de ramollissements thrombotiques. Le psychisme du vieillard est très certainement détérioré par la désintégration anatomique de l'outil cérébral, il peut l'être aussi par la détérioration de son activité professionnelle, familiale et sociale. Deux points sont à souligner à ce sujet : l'extrême fragilité de ces sujets aux atteintes organiques (leur cerveau mal irrigué est toujours aux frontières de la privation d'oxygène) et aux agressions psychologiques (notamment aux brusques changements de cadre de vie et d'habitudes); par ailleurs, la facilité avec laquelle on sous-estime de petites détériorations mentales, soit dans la



vie quotidienne, soit dans l'examen clinique courant. Le maintien des apparences extérieures, de certains acquis, de certaines habitudes sociales, la protection que confèrent au sujet âgé les formes extérieures du respect dans la vie sociale, tout concourt à rendre difficile une appréciation exacte de son fonctionnement intellectuel. Pourtant, rares sont les sujets âgés dont la valeur intellectuelle n'a pas subi quelque atteinte, si l'on veut bien admettre que la qualité de l'esprit se mesure à celle des nouveautés qu'il est capable d'intégrer et des adaptations nouvelles dont il est susceptible.



La survie, de la cellule à l'homme

On admet en général qu'une cellule isolée dans un milieu biologiquement idéal et constamment renouvelé ne meurt pas. Ceci est du moins vrai des êtres inférieurs unicellulaires. Pas plus qu'elle ne meurt, elle ne vieillit. Elle se reproduit lorsqu'elle atteint un certain volume. Dans ces conditions expérimentales, il n'y a pas de vieillissement spontané mais maturation et division, et la mort de la cellule n'est jamais qu'extérieure et accidentelle. Cette situation expérimentale rejoint très exactement la position du philosophe pour lequel toute mort est extérieure et qu'a remarquablement exprimée Alain dans ses « Propos » (1) :

« Voici une des idées les plus profondément cachées dans ce système. Un être, un homme, tel homme n'est jamais détruit que par des causes extérieures. Nulle maladie n'est en lui; nul désespoir n'est en lui. S'il se tue, par l'effroi de sentir en sa propre nature quelque ennemi secret qui lentement le détruit, s'il le croit, s'il me le dit dans le moment qu'il tourne le poignard contre lui-même, cet homme me trompe et se trompe. Le mouvement du poignard lui est autant étranger que la chute d'une tuile. Il tombe des tuiles; cela signifie que la durée de l'existence dépend de ce grand univers qui l'assiège toujours, qui toujours à quelque degré contraire, frotte, use sans aucun égard Goethe aussi bien que Thersite. Cette pluie de tuiles, petites ou grosses, est ce qui finit par nous tuer. Mais la mort n'est point en nous; la mort n'est point nous. S'il y avait dans la nature propre de l'homme, dans cette formule de mouvements équilibrés selon laquelle il perçoit, agit et aime, s'il y avait dans ce composé quelque cause qui lui soit contraire, il ne vivrait pas un seul moment ».

Ces données expérimentales sur la vieillesse et la mort sont-elles applicables, généralisables, aux cellules qui constituent les êtres supérieurs en organisation et notamment l'homme? On ne peut donner à cette question qu'une réponse nuancée. Tout dépend en effet de la nature des cellules dont on parle.

Pour un certain nombre, pour un très grand nombre, la survie *in vitro* observée par la technique des cultures de tissus permet de répondre oui sans hésitation. Ce sont les cellules les moins différenciées qu'on peut ainsi mettre en culture et c'est une forme d'immortalité à bon compte, si l'on peut dire, que l'on peut ainsi permettre et dont il y a des exemples. Certaines cellules utilisées dans les laboratoires pour les expériences de virologie ont sans doute, en proliférant, fabriqué ainsi plus de matière vivante que n'en représentaient l'organisme d'où elles furent isolées. Il va sans dire que ce type d'immortalité n'intéresse personne et qu'il passera même volontiers pour caricatural.

Pour beaucoup d'autres cellules, une telle immortalité est impossible; il s'agit en principe des cellules les plus différenciées, et ces cellules ont perdu tout pouvoir de multiplication, l'exemple le plus important étant sans doute celui des cellules nerveuses. Dans d'autres cas particuliers, la cellule meurt rapidement; il en est ainsi, par exemple, des cellules sanguines qui ne durent que quelques semaines. On a cru trouver à cette durée éphémère en ce qui concerne les globules rouges une bonne raison dans leur absence de noyau; en fait, les globules blancs sont nucléés et ne paraissent pas vivre plus longtemps. La seule corrélation qui paraisse solide est entre la différenciation cellulaire et la perte du pouvoir reproducteur. Mais certaines cellules très différenciées, incapables de se diviser, comme les cellules nerveuses que nous avons prises comme premier exemple, ne paraissent pas en souffrir dans leur longévité. Elles durent autant que nous, et lorsqu'elles sont détruites, il est presque toujours facile d'en trouver une cause évidente dont la plus fréquente est de beaucoup l'arrêt de la circulation sanguine qui leur apporte l'indispensable oxygène.

Si donc, scientifiquement, on ne peut pas passer de l'immortalité théorique de la cellule isolée à l'immortalité théorique de toutes les cellules de l'organisme supérieur, il n'en demeure pas moins que des cellules de l'organisme supérieur, ou possèdent cette immortalité potentielle, ou sont en permanence renouvelées jusqu'aux périodes extrêmes jusqu'à présent observées dans la durée de la vie humaine, ou ne présentent pas à ces âges extrêmes, en général, des anomalies induites par leur seule durée susceptibles d'expliquer

(1) ALAIN, « Propos », Goethe et Spinoza, Éditions de la Pléiade, pp. 706-707.

la mort de l'individu supérieur. Nous retrouvons donc, sous un mode un peu différent, l'idée, dont nous empruntons tout à l'heure la formule à Alain, de la mort qui vient du dehors briser une structure dont les potentialités n'étaient peut-être pas épuisées.



La mort, rupture d'une unité

Car, en définitive, la mort de l'être humain ou de l'animal supérieur, c'est la mort d'une structure, et l'immortalité dont rêve l'homme, c'est le maintien de son « moi », d'une unité dont chaque cellule ne lui paraît qu'un élément subordonné. Que telles ou telles de nos cellules poursuivent dans les tubes à essai d'un laboratoire une survie indéfinie, ce n'est pas notre survie, pas plus, du moins psycholo-

giquement, que le fait qu'un objet, disons un bijou qui fut nôtre, qui nous a été dérobé, ou dont nous avons fait cadeau, poursuit sa carrière d'homme à homme en dehors de nous. Ces images très extérieures sont moins inexacts scientifiquement qu'on aurait pu longtemps le penser. Nous savons bien que la plupart des molécules organiques qui forment nos tissus sont entraînées dans une ronde incessante, quittent notre organisme et sont remplacées par d'autres. La vitesse de ce renouvellement moléculaire, même dans des tissus qui ont l'apparence la plus solide, comme par exemple l'os, a dépassé toutes les prévisions des physiologistes. A un certain point de vue, aucune des molécules qui nous composent n'est nôtre. Elles nous traversent, et somme toute, l'unité spatio-temporelle, disons plus simplement l'unité historique d'un être humain dans son développement s'apparente un peu à celle d'un schéma, d'une abstraction, d'une idée plato-



Le déclin - Steiner - Père Lachaise

nicienne, d'un régiment qui a gardé le même numéro et le même drapeau depuis deux siècles, alors que chacun des hommes qui ont figuré sur ses registres matricules a changé plusieurs fois. Ce qui définit la mort de ces structures, ce n'est donc pas la mort de chacune de ses composantes, c'est la rupture de son unité, c'en est du moins certaines ruptures. Un membre amputé, quatre membres amputés, ce peut être près de la moitié du poids en chair qui est enlevé à l'organisme; c'est une infirmité, ce n'est pas une rupture de l'unité. Il est remarquable de voir combien les malades se désintéressent des fragments de leur corps que le chirurgien a enlevés. Le membre amputé n'est plus un fragment d'eux-mêmes; par contre, le « membre fantôme », dans lequel certains ont parfois des sensations anormales bien qu'il n'existe plus que dans l'image qu'ils se font de leur corps, ce membre garde une réalité. On ne parlera donc de mort qu'à partir du moment où l'on pourra constater une rupture de ces coordinateurs qui assurent l'unité des organismes supérieurs et qui représentent, quelles que soient les images et les termes philosophiques que l'on mette derrière cette notion (l'âme), les infrastructures biologiques de cette conscience d'unité du « moi » dont nous venons de parler.

L'unité de l'organisme est assurée physiologiquement par le système nerveux et par les régulations hormonales et métaboliques dont la circulation sanguine est le moyen. Par ailleurs, et c'est un autre abord du problème, aucune cellule de notre organisme ne survit longtemps si ses besoins métaboliques ne sont pas assurés et si elle n'est pas ravitaillée régulièrement dans ses molécules indispensables qu'elle perd à chaque instant et qu'il faut qu'elle retrouve. Or, on peut presque dire de la cellule ce qu'on dit de l'individu entier. L'homme supporte le jeûne total pendant des semaines, l'absence totale d'eau pendant des heures, l'absence totale d'oxygène pendant très peu de minutes, et c'est ainsi qu'on arrive à définir certains facteurs limitatifs de notre survie, certains mécanismes qui permettent de serrer de plus près la définition pratique de la mort de l'être supérieur, arrêt respiratoire, arrêt circulatoire, anoxie des cellules nerveuses. On comprend que la mort peut frapper un individu dont à la limite presque toutes les cellules sont saines si certaines structures fines très limitées sont atteintes en lui. On comprend aussi combien les frontières peuvent, dans certains cas, être incertaines entre la mort et la vie puisque la mort peut être progressive et que le diagnostic de mort peut, dans certains cas, n'être qu'un pronostic d'irréversibilité. La littérature d'épouvante du début du XIX^e siècle (1) a vécu sur le thème des individus qu'on enterrait vifs.

Il a fallu beaucoup d'efforts et de peine pour dissiper ce qui ne fut jamais qu'un mythe, et le thème d'une certaine littérature à sensation d'aujourd'hui (pas toujours désintéressée) est exactement l'inverse, c'est celui du mort qu'on maintient en un état de vie apparente alors qu'il est déjà entré dans le monde duquel il n'est point de retour.



Les mécanismes de la mort et la réanimation

Parmi ces différents mécanismes, le plus spectaculaire est certainement l'arrêt respiratoire. « Il ne respire plus », « jusqu'au dernier souffle », « son dernier soupir », sont parmi les euphémismes populaires les plus répandus pour parler de la mort. Or, il y a longtemps que l'on sait expérimentalement et cliniquement s'opposer à l'arrêt respiratoire par la respiration artificielle, l'oxygénothérapie et, depuis longtemps, le secouriste moyen sait que l'arrêt respiratoire n'est pas la mort. Non seulement, ainsi, les limites de la définition de la mort ont été reculées, mais les rescapés de la réanimation artificielle ont été pour le profane l'occasion de prendre conscience de ce que le hasard d'une structure bloquée ou rétablie maintenait un individu dans le monde des vivants ou au contraire l'abandonnait à l'irréversibilité, et que, somme toute, la mort n'était pas seulement une fatalité, mais pouvait être dans un cas déterminé surmontée ou évitée par un geste thérapeutique précis. L'étude des mécanismes de la mort et non pas seulement des causes de la mort a pris ainsi dans la conscience commune une importance nouvelle.

L'importance « exemplaire » que la réanimation respiratoire a eue sur le grand public, c'est la réanimation cardiaque qui l'a eue dans les milieux médicaux. L'arrêt cardiaque a été longtemps pour le médecin ce que l'arrêt respiratoire était pour le public : le signe de la mort. Ce signe n'était qu'un mécanisme qui n'était pas absolument irréversible. On s'en est aperçu théoriquement dans quelques cas exceptionnels dès les premières réanimations cardiaques à thorax ouvert. On ne le sait vraiment que depuis la généralisation du massage cardiaque externe sans ouverture du thorax, qui, paradoxalement en apparence, a donné de bien meilleurs résultats encore, non que la méthode soit plus satisfaisante en soi, mais tout simplement parce qu'elle est plus rapide à

(1) Bouchut.



Roger-Viollet

Vieille femme vendant des œufs

mettre en œuvre dans une situation où chaque seconde compte. Il est même remarquable que les principales causes d'échec sont actuellement en rapport avec l'insuffisance d'efficacité de la réanimation respiratoire simultanée, et c'est pourquoi la propagande en faveur de la respiration artificielle par la méthode du « bouche-à-bouche » a été parallèle à la diffusion des méthodes de massage externe du cœur. Le traitement électrique des arrêts cardiaques ou de la fibrillation (c'est-à-dire des contractions inefficaces qui fonctionnellement reviennent au même) a pris naissance en chirurgie cardiaque et son champ doit normalement s'étendre très largement. Il y a de nombreuses maladies du cœur dans lesquelles la mort subite peut aussi être surmontée par des traitements électriques appropriés. Le tout est d'agir en

temps utile, ce qui à la limite peut imposer de laisser le malade en enregistrement électrocardiographique continu avec dispositif électrique d'appel en cas de troubles graves du rythme. On en arrive à la situation actuelle où l'arrêt cardiaque est volontairement provoqué à titre de moyen pour permettre la réparation à cœur ouvert de certaines maladies du cœur.

Si, donc, l'arrêt cardiaque, comme l'arrêt respiratoire, peuvent être surmontés dans un certain nombre de cas, le mécanisme, en quelque sorte résiduel, généralement en cause et auquel il n'y a encore aucune parade (1), c'est la destruction des cellules nerveuses par l'anoxie. Trois minutes environ de manque d'oxygène semblent suffire en effet pour léser définitivement les cellules nerveuses, et l'arrêt cardiaque comme l'arrêt respiratoire ne déterminent la mort que parce qu'ils entraînent cette lésion cérébrale. Le mécanisme de la mort est le même dans l'intoxication par les cyanures qui bloquent les enzymes transporteurs d'oxygène et empêchent l'utilisation de celui-ci comme, après tout, dans la strangulation, la pendaison ou la décapitation qui entraînent la mort par le brusque arrêt circulatoire dans l'encéphale.



Le coma

Il faut, bien entendu, distinguer entre mécanisme de la mort et cause de la mort. Les maladies dont on meurt représentent un catalogue assez varié dont les plus gros chapitres dans nos pays civilisés sont, chez l'adulte, les affections artérielles, les cancers, loin derrière, et encore plus loin les broncho-pneumopathies chroniques, la cirrhose du foie et les traumatismes. Les mécanismes étagés entre ces maladies et la mort sont multiples. La maladie artérielle peut tuer par arrêt cardiaque, par thrombose veineuse et embolie pulmonaire, par dilatactions hémorragiques dans l'encéphale; un cancer peut tuer par hémorragie (l'hémorragie aboutit aussi à l'anoxie cérébrale), par thrombose veineuse et embolie pulmonaire, par asphyxie, et la cirrhose tue souvent par hémorragie digestive incoercible, etc.

On comprend ainsi que dans beaucoup de maladies dans lesquelles la mort ne se produit pas très rapidement, celle-ci soit précédée par une période de coma. Celui-ci exprime l'atteinte diffuse du système nerveux; il se traduit

(1) Encore que la réfrigération de l'organisme qui diminue ses besoins d'oxygène permette de gagner un temps appréciable. Mais on ne peut, étant donné le temps nécessaire pour refroidir un être supérieur, l'utiliser qu'avant un arrêt circulatoire... et non après !



Shirali Muslinov de Barzava (Azerbaïdjan), 159 ans, parmi quelques-uns de ses deux cents descendants.

par un trouble de la conscience chez un sujet dont est conservée la vie végétative (1). Toutefois, le coma n'est pas seulement cet accident pré-terminal, il peut être aussi dû à l'action immédiate d'un toxique agissant sur le système nerveux (hypnotique, oxyde de carbone). Longtemps on a confondu ces deux comas puisqu'ils avaient la même gravité.

Il n'y a qu'un petit nombre d'années que l'on a compris la gravité propre de tout coma. Un sujet dans le coma n'est plus capable de tousser ni de cracher, ses poumons et ses bronches s'encombre de mucosités normalement expectorées par l'individu bien portant. Il n'est plus capable de se remuer, et à tous les points de pression, les tissus comprimés entre ses os et le plan sur lequel il repose se mortifient (escarres). Il ne peut plus boire ni manger; il se déshydrate, car ses pertes d'eau sont de plusieurs litres par jour, et, bien entendu, se

dénutrit. Ainsi en quelques heures ou en quelques jours, un coma peut tuer, même s'il est dû à une cause réversible.

On sait maintenant éviter ces cercles vicieux d'aggravation: une canule trachéale permet d'aspirer en permanence les sécrétions bronchiques; les antibiotiques en évitent la surinfection; le traitement régulier des points de pression évite les escarres; les perfusions veineuses réhydratent et pendant quelque temps même nourrissent le sujet inconscient. Et ceci suffit, lorsque c'est fait à temps, à assurer la guérison d'un très grand nombre de comas toxiques, la plupart des toxiques étant éliminés spontanément par l'organisme.



Problèmes humains de la réanimation

Cette thérapeutique est de mise dans tous les cas où la cause du coma paraît curable, et par conséquent toutes les fois où il existe un espoir,

(1) Selon l'expression consacrée en médecine, mais il serait plus clair, peut-être, de dire la vie animale, encore que les fonctions de relations aient disparu (mouvement et sensibilité, vigilance), ce qui renvoie à des formes très élémentaires de la vie animale.

même faible, de guérison. On lui a reproché de prolonger une survie inconsciente et inutile de certains malades pendant de longs jours, quelquefois même de longues semaines, et ceci est particulièrement fréquent dans les comas traumatiques où il est très difficile, lors de l'arrivée d'un blessé choqué atteint de lésions cranio-cérébrales, d'apprécier les chances réelles de survie. Une littérature discutable (où souvent une fausse sentimentalité cache des considérations financières assez sommaires) a été répandue à ce sujet et nous impose ici de donner quelques précisions.

La situation créée par certains sujets dont on arrive à obtenir des apparences d'une vie équilibrée mais qui ne reprennent pas conscience, est douloureuse à la fois pour le médecin et la famille. Si endurci que soit le médecin, si cuirassé de science qu'il soit, il hésite longtemps avant d'arrêter sa réanimation car l'individu est là, sous respirateur artificiel, sa respiration, son cœur, sa tension artérielle, ses constantes biologiques peuvent être maintenus dans les limites physiologiques par des efforts appropriés. Il a beau savoir en entassant, par exemple, des électroencéphalogrammes qui montrent une absence totale d'activité du système nerveux, un tracé complètement plat et retrouvé à plusieurs jours d'intervalle, que ce sujet n'est plus en vie, qu'il s'agit comme on le dit d'une « préparation expérimentale » qu'on peut rapprocher de la survie physiologique de quelques organes isolés sous perfusion, c'est quand même pour lui une décision très désagréable à prendre que d'arrêter l'appareil, tant l'apparence de la vie a légitimement pour lui de prestige. Pour la famille, malgré tout associée dans cette décision, on ne sait pas ce qui est le plus atroce, la prolongation d'une attente sans espoir, l'irrationalité d'un espoir qu'on ne peut jamais non plus vaincre totalement dans le fond de son subconscient, la peur d'avouer qu'on n'en peut plus et qu'on souhaiterait que cela finisse.

Il nous semble que toute décision doit être subordonnée à l'intérêt du malade. Son coma, son inconscience même nous convainquent qu'il ne souffre en rien de la prolongation de cette réanimation. A un stade de demi-conscience, s'il lui reste même encore quelque sensibilité, il est probable que les soins dont il est l'objet font disparaître toutes ces sensations d'inconfort que donnent la bouche sèche de déshydratation, l'angoisse de l'encombrement respiratoire, la douleur des escarres. Bien qu'il paraisse l'objet de soins qui ne seraient douloureux que s'il était conscient, le malade ne ressent donc aucun inconvénient de ce que l'on continue et a tout avantage à ce que l'on joue l'éventualité, si minime soit-elle, d'une réversibilité. On ne doit donc s'arrêter que dans la

certitude, non que le sujet est condamné, mais qu'il est déjà mort, c'est-à-dire que les lésions cérébrales dont il est atteint sont irréversibles.

Les médecins de la génération à laquelle nous appartenons ont appris à se méfier de certaines finesse de pronostic qu'on leur enseignait dans leur jeunesse. Toute une série de symptômes peuvent permettre en effet de prévoir la mort prochaine, mais seulement dans le cas où l'on ne fait rien pour les combattre, car ils sont des mécanismes de mort. Nous avons trop d'exemples devant les yeux de situations considérées comme irréversibles et qui ne le devenaient que parce que ce diagnostic avait été porté, pour ne pas nous méfier plus que tout d'un pessimisme prématuré. Les ravages d'un pronostic pessimiste en médecine ne se comptent plus. Un pronostic pessimiste acquiert par le découragement qu'il entraîne du médecin, de la famille, des soignants et du malade, un potentiel de vérification qui le rend redoutable. Ne découragez pas celui qui soigne, c'est l'intérêt du malade.

Il n'y a finalement qu'un quart de siècle qu'on le sait bien et c'est la réflexion sur la mort qui nous l'a appris, sur la mort totale et aussi sur la mort partielle. Jusqu'au dernier

Tête de vieillard - Albert Dürer



conflit mondial, par exemple, on n'essayait même pas de maintenir en vie les sujets atteints de section médullaire complète et totalement paralysés des membres inférieurs, alors que, maintenant, on arrive à les réinsérer dans la vie sociale.



Une évolution sociale indispensable

Et c'est ainsi que s'est transformé sous nos yeux le caractère même de la mort. On peut lire maintenant sous des plumes sentimentales et provenant de ce que des philosophes sans pitié du siècle dernier appelaient avec méchanceté des « belles âmes », toute une littérature sur la « mort naturelle » opposée à la « mort médicale ».

C'est de la même manière qu'on lisait il y a moins d'un quart de siècle des articles, dont certains, hélas, signés de docteurs en médecine, sur la naissance, phénomène naturel, événement familial, qui était désacralisé, dépoétisé, de se faire en milieu hospitalier. Il faut être brutal et ferme sur ce point. Si la naissance est devenue peu à peu événement naturel, si la mort d'une femme en couches est devenue rarissime, si la naissance comporte un nombre toujours plus faible de morts-nés, on le doit précisément au fait que l'accouchement est prévu et médicalement préparé pendant la grossesse et a lieu dans des établissements où cet acte bénéficie de la rigueur scientifique et d'un luxe de moyens identiques à ceux d'une salle d'opération (pour la mère) et d'un service de réanimation (pour l'enfant). Le progrès même qui a raréfié les accidents n'a laissé derrière lui à titre résiduel que les cas les plus difficiles à traiter, et c'est pourquoi, si l'on veut diminuer encore des chiffres dont, il y a 30 ans, personne n'aurait rêvé, on ne peut l'espérer qu'en faisant bénéficier la totalité des accouchements de ce luxe technique.

Ne peut-on dire très exactement la même chose de la mort ? Bien sûr, elle est inévitable, mais elle sera d'autant plus tardive, et on saura d'autant plus qu'elle a été due à des causes au-dessus de toute prise actuelle et, ajoutons-le, son inconvénient aura été d'autant moindre que le malade aura bénéficié jusqu'au bout de l'appareillage technique le plus important. Le pourcentage des décès qui se font à l'hôpital sera peut-être un jour le témoin le plus précis et le plus indiscutable de la qualité de l'armement sanitaire d'un pays et de la valeur de l'éducation sanitaire de sa population.

Car, en définitive, disons-le-bien, nous n'avons jamais vu de « mort naturelle ». Entendons par là que ce concept ne répond encore à au-

cune constatation scientifique sérieuse, même chez les très grands vieillards. Cette idée ne peut persister que faute d'un intérêt suffisant pris à l'analyse de leurs troubles morbides, et cela par la seule méthode qui soit rigoureuse, la méthode anatomique. Nous voudrions ici donner clairement notre opinion sur un sujet que l'hypocrisie ou des tabous qui viennent de fort loin font hésiter à aborder franchement. Tout décès devrait faire l'objet d'une autopsie au moins élémentaire. Aux âges classiques, lorsque seuls les grands personnages bénéficient de la médecine, l'« ouverture du corps », comme on disait alors, était toujours faite à leur décès. C'était un privilège, et ce privilège n'a pas été diffusé à l'ensemble des décès lorsque la médecine a été diffusée à l'ensemble des malades. Plus exactement, l'autopsie a été réservée aux cas où se posait le problème de savoir si la responsabilité de la mort ne devait pas être reportée sur un tiers (crime ou accident), et il est remarquable qu'aucune famille ne mette en avant d'objection sentimentale pour s'opposer à l'autopsie d'un des siens dans ces cas. Les raisons sentimentales paraissent donc peu de chose à côté d'avantages financiers parfois modiques ou (lorsqu'il s'agit d'une affaire pénale) de la recherche d'une vengeance, objectifs après tout purement personnels. Nul ne semble avoir pris une conscience exacte de ce que la médecine ne subsistera et que la médecine ne peut rester médecine — et il y a dans ce double objectif un intérêt social et collectif pour tous les malades, c'est-à-dire pour la communauté tout entière — que si l'ensemble des informations portées du vivant du malade font l'objet d'une vérification, que si une mesure exacte est prise des conséquences de l'ensemble des mesures thérapeutiques appliquées du vivant du malade. Ceci implique en pratique, pour être réalisable, que le décès ait lieu à l'hôpital. Ceci implique aussi que l'autopsie soit admise dans l'opinion publique, qu'elle soit réclamée même, c'est-à-dire que sa nécessité ait été expliquée à tous. Ceci implique aussi que quelques préjugés à son sujet aient été dissipés, et c'est ainsi, par exemple, que peu de gens savent que l'autopsie normale et courante respecte mieux l'apparence extérieure du corps que la plupart des procédés d'embaumement; nous avouons du reste ne pas bien comprendre la pensée de certains qui s'opposent à l'autopsie et sont partisans de la crémation... L'autopsie est un acte scientifique qui ne doit pas faire seulement partie de la recherche exceptionnelle, mais de la routine quotidienne. Elle fait partie de ces types de recherche qui ne sont scientifiquement rentables que si ils sont systématiques. Elle seule peut nous faire faire de nouveaux progrès dans la lutte contre les infirmités et contre la mort.

C'est qu'en effet, il n'est que trop vrai qu'il n'y a pas de définition parfaitement satisfaisante de cet instant qu'on appelle la mort. La notion d'irréversibilité à laquelle nous avons fait appel reste une donnée pratique relative à un certain moment de la science, à une certaine époque de l'histoire, à un équipement aussi, et la vieille formule philosophique antique selon laquelle l'instant de la mort ne ferait qu'achever une œuvre depuis longtemps commencée, selon laquelle on serait mort un peu chaque jour depuis le premier instant de la vie, est très rigoureusement une formule scientifique exacte : la mort peut être prévue avec certitude très longtemps avant qu'elle ne menace. Les méthodes de diagnostic précoce dont nous disposons nous permettent ainsi de mettre

en évidence longtemps avant le premier symptôme des affections inexorables contre lesquelles nous sommes actuellement désarmés. C'est sans doute une situation dramatique de la médecine d'aujourd'hui que ces cas où le médecin est alerté trop tôt sans aucun bénéfice thérapeutique pour le malade, et où il ne sait quelle attitude prendre à l'égard de celui sur qui il possède un aussi lourd secret et dont il paraît inhumain d'ébranler la quiétude.

Car la mort c'est encore et aussi cela, c'est la conscience qu'on en prend pour soi et pour les autres, la conscience qu'on en peut ou qu'on en doit prendre. Mais il s'agit là d'un terrain où cesse la médecine et où commencent la philosophie et la morale.

Prof. Henri PEQUIGNOT



LIBRAIRIE SCIENCE ET VIE

24, Rue Chauchat, Paris 9^e - Tél. TAI 72 86

DE LA CELLULE A L'HOMME

Cette bibliographie, établie d'après le stock d'ouvrages sélectionnés de notre librairie, ne représente qu'une partie des ouvrages figurant dans notre catalogue général. Prix F 5,00

LA VIE. (Rostand J. et Tetry A.) La cellule. La sexualité. La reproduction virgine ou parthénogénèse. La fécondation. Le développement. Les monstres simples. La croissance. Les métamorphoses. La vieillesse et la mort. Conservation de la vie. La régénération. La culture des tissus animaux. La greffe. La génétique. Les mutations. Caractères particuliers de l'hérédité. L'hérédité humaine. Les jumeaux. L'eugénisme. L'espèce. L'évolution. L'adaptation et ses problèmes. Les théories explicatives de l'évolution. L'évolution humaine. L'avenir de l'homme. 464 p. 21 x 30, 960 fig. et photos, 23 planches en couleurs, relié, 1962 F 81,00

BIOLOGIE. Encyclopédie de la Pléiade. (Sous la direction de Rostand J. et Tetry A.) La cytologie générale. L'embryologie. La genèse des monstres. La croissance et la régénération. Les métamorphoses animales. Le vieillissement et la mort. L'hérédité. La reproduction sexuée. La parthénogénèse. La greffe ou transplantation. La culture des tissus végétaux et des tissus animaux. Problèmes de l'évolution. L'adaptation. Le parasitisme. La genèse humaine. L'origine de la vie. Les virus. Glossaire. Index : des noms d'animaux, des noms de plantes, des matières. Table analytique. 2072 p. 11 x 18, 661 fig., relié, 1965 F 61,00

LA BIOLOGIE DE L'HOMME. (Tallmadge G. K., traduit de l'anglais par Fischer L. et P. H.) La cellule. Les tissus. Structure de base et organisation. Le tégument commun. L'appareil locomoteur. Le système digestif. Le système circulatoire. Le système respiratoire. Le système urinaire. Le système reproducteur. 224 p. 14 x 23, 16 fig., 1956 F 8,00

LA VIE DE LA CELLULE A L'HOMME. (Coll. « Le Rayon de la Science » n° 15.) (Ceccatty M. de) Introduction. Le monde cellulaire. Les conquêtes des premiers organismes. Le système nerveux unificateur. L'harmonisation par les hormones. L'homme a-t-il inventé l'Homme? 192 p. 12 x 18, 100 illustr. et photos, 1962 F 4,90

LA PHYSIQUE ET LE SECRET DE LA VIE ORGANIQUE. (Jordan P., traduit de l'allemand par Metz A. et Mareschal M.) La physique nouvelle. La biologie nouvelle : Processus atomique dans les faits biologiques. Molécules vivantes. Biologie quantique. Conscience et réalité : Les deux faces de la physique moderne. Mécanique des quanta, biologie et psychologie. Sciences et conception philosophique du monde. 256 p. 12 x 18,5, 1959 F 9,00

LES FIBRES DE LA VIE. État actuel de la biologie. (Traduit de l'américain par Vendrely C.) Muller : Mutations et nouveautés. Beadle et Tatum : Des moisissures et des hommes. La véritable substance de la vie. Crick et Watson : L'ADN, une hélice. Ochoa et Kronberg : La synthèse de l'ADN et de l'ARN. Les mécanismes ingénieux de l'ADN. Pauling et Sanger : Les protéines : autre spirale. Quatre = Vingt = L'infini. Un monde nouveau. Des cellules aux tissus. Szent-Gyorgi et les Huxley : Les spirales glissantes. La spirale de l'avenir. 222 p. 15 x 21. Très nombreuses figures, 1963 F 15,00

LES GRANDS COURANTS DE LA BIOLOGIE. (Rostand J.) La génétique en 1950. L'offensive des Mitchouriniens contre la génétique mendélienne. L'hérédité humaine. L'endocrinologie. L'embryologie. Le problème de l'évolution. La mutation expérimentale. Le progrès par l'arriération. La génération spontanée est-elle possible? 272 p. 12,5 x 20, 1951 F 9,50

BIOLOGIE ET MÉDECINE. (Rostand J.) L'hérédité des caractères morbides. La correction des tares génétiques. Action des maladies acquises par la descendance. La génétique et les infections. Les virus protéiques. Cancer et génétiques. 210 p. 12,5 x 20, 1939 F 8,50

L'ATOMISME EN BIOLOGIE. (Rostand J.) Esquisse d'une histoire de l'atomisme en biologie. Histoire des idées relatives à l'origine des monstres. Remarques sur la notion du germe. Leeuwenhoek, Descartes, Diderot et la biologie. La conception de l'homme selon Helvetius et selon Diderot. Montesquieu et la biologie. Cournot et la biologie. Béchamp contre Pasteur. De Béchamp à la biologie soviétique. Retour à Bacon? 278 p. 12 x 19, 1956 F 7,50

PEUT-ON MODIFIER L'HOMME? (Rostand J.) Conquêtes et espoirs de la biologie. L'homme et la science. Peut-on modifier l'homme? 148 p. 12 x 19, 1956 F 4,00

LES CHROMOSOMES HUMAINS. Caryotype normal et variations pathologiques. (Turpin R. et Lejeune J.) Historique. Techniques. Le caryotype humain normal. Aberrations numériques autosomiques : trisomie 21, les trisomies 13 et 18. Autres anomalies autosomiques par excès ou par défaut. Les remaniements de structure : translocations autosomiques. Leucémies et cancers. Aberrations numériques gonosomiques : dysgénésies ovariennes et dysgénésies testiculaires. Aberrations de structure gonosomiques. Hermaphrodisme et pseudo-hermaphrodisme. Monozygotisme hétérocaryote. Mécanismes et effets des anomalies gonosomiques. Effets biochimiques liés aux aberrations chromosomiques. 535 p. 16 x 25, 100 fig., relié toile, 1965 F 54,00

BIOCHIMIE GÉNÉTIQUE HUMAINE. (Harris H., traduit de l'anglais par Pestel M.) Introduction. Quelques aspects de l'hérédité mendélienne chez l'homme. Métabolisme des acides aminés. Variations dans le métabolisme des hydrates de carbone. Les hémoglobines humaines. Substances constitutives des groupes sanguins. Les protéines plasmatiques. De quelques désordres métaboliques héréditairement transmis. Le problème du mode d'action des gènes. 320 p. 14 x 21, 68 fig., 1963 F 38,00

BIOCHIMIE ET GÉNÉTIQUE. (Haldane J. B. S., traduit de l'anglais par L'Héritier Ph. et Plus N.) Éléments de génétique. Quelques produits de l'activité des gènes qui sont probablement primaires. Gènes contrôlant les synthèses chez les champignons. Génétique biochimique des levures, des bactéries et des virus. Génétique biochimique des plantes supérieures, des animaux supérieurs et de l'homme. Les influences extranucléaires sur l'activité biochimique ; l'adaptation individuelle. La mutation et le problème de la reproduction des gènes. Essai de conclusion. Formules développées de quelques amino-acides. 180 p. 14,5 x 23, 1956 F 12,00

EMBRYOLOGIE ET GÉNÉTIQUE. (Morgan Th. H., traduit de l'anglais par Rostand J.) Développement et génétique. L'œuf et le spermatozoïde. La division de l'œuf. La gastrulation. Demi-embryons et embryons entiers. Le développement des fragments d'œufs. Un seul embryon à partir de deux œufs. Jumeaux et gemellité. Types à multiples chromosomes. Protoplasme et gènes. Types larvaires et fœtaux. La parthénogénèse. La régénération. Localisation et induction. La détermination du sexe. Embryologie physiologique. 350 p. 12,5 x 20, 128 fig., 12^e édit., 1950 F 12,00

ATLAS DE GÉNÉTIQUE HUMAINE. (Rostand J. et Tétray A.) Généralités. Modes de transmission des caractères héréditaires. Les groupes et les facteurs sanguins. Le système rhésus. Mode de transmission d'un caractère déterminé par un gène situé sur les chromosomes sexuels. Mode de transmission de deux caractères déterminés par deux gènes situés sur le même chromosome. Mode de transmission d'un caractère déterminé par plusieurs gènes. Héritéité de la longévité. Héritéité des aptitudes. Les jumeaux. 106 p. 22 x 27,5, nombreuses illustrations et schémas, 1955 F 13,00

LE MESSAGE HÉRÉDITAIRE. (Grouchy J. de) Les gènes de structure: Le matériel héréditaire. Organisation fine des gènes de structure. Le RNA messager. Les bouffées chromosomiques. Les ribosomes et polysomes. RNA de transfert et synthèse protidique. Le code génétique. La régulation génétique: Introduction et répression enzymatique. Les gènes régulateurs. Opérateur et opéron. L'hypothèse d'une régulation cytoplasmique surajoutée. Systèmes génétiques chez l'homme. 196 p. 16 x 25, 56 illustr., relié toile, 1965 F 26,00

LA CELLULE. Principes de cytologie générale et végétale. (Gautheret R.-J.) Historique. Caractères généraux de la cellule. Les méthodes de la cytologie. Caractères extérieurs de la cellule. Le cytoplasme. Chondriosomes, plastides et microsomes. Le noyau. L'appareil cinétique. Les vacuoles. Les inclusions huileuses. La membrane squelettique. 408 p. 14,5 x 19,5, 1949 F 12,00

LA CULTURE DES TISSUS. (Gautheret R.-J.) Les principes de la technique. Caractères morphologiques des cultures. L'étude physiologique des cultures de tissus. Vues d'avenir. 204 p. 12,5 x 20, 32 pl. h.-t. 1946 F 8,50

L'ORIGINE DE LA VIE. (Rush J. H., traduit de l'anglais par Vaudou Fr.) Qu'est-ce que la vie? Les commencements. La Terre avant la vie. D'où vint la vie? Le chimiste de la matière vivante. Le développement de la vie. La naissance de l'esprit. 248 p. 14 x 22,5, 1959 F 12,00

L'ORIGINE PHOTOCHIMIQUE DE LA VIE. (Dauvillier A.) Caractères de la matière vivante. Les théories sur l'origine de la vie. Cosmogonie et géogénie, l'origine de la Terre. L'origine des continents, des océans et des atmosphères. La synthèse photochimique de la matière organique. L'organisation de la matière organique. L'évolution des êtres vivants. L'énergie de la biosphère. Le rôle géochimique de la biosphère. La vie dans l'univers. Bibliographie. 214 p. 14,5 x 22,5, 23 fig., 4 pl. photos hors-texte, 1958 F 20,00

LA MUTATION HUMAINE (Petite Bibliothèque Payot, n° 60.) (Bertaux P.) Techniques de la prévision. Données nouvelles. Révision nécessaire. Fin de l'histoire. La guerre et la paix. Machines à penser, machines à gouverner. L'Éternel féminin. La jeunesse. Effets de la densification. La Persona. 280 p. 11 x 18, 6 fig., 1964 F 4,80

LE CERVEAU. (Asimov I., traduit de l'anglais.) Les hormones: Les hormones polypeptidiques. Le pancréas. La thyroïde. Les parathyroïdes. L'hypophyse. Les glandes surrénales. Les glandes sexuelles ou gonades. L'épiphyse et le thymus. Le système nerveux: Fonctionnement et évolution du système nerveux. Le système nerveux: central, périphérique, autonome. Les sens: Mécanismes de la sensibilité. Le toucher. Le goût. L'odorat. L'ouïe. La vue. Les perceptions extrasensorielles. Le comportement: Les réflexes. Les instincts et l'imprégnation. Les réflexes conditionnés. Les facultés mentales. 320 p. 11,5 x 18, 17 fig., nombreuses photos hors-texte noires et couleurs 1965 F 7,30

LES MÉCANISMES DU CERVEAU. (Lhermitte J.) Morphologie et structure du cerveau. Structure des circonvolutions cérébrales. Les grandes aires fonctionnelles de l'écorce cérébrale. La centralisation des fonctions nerveuses. L'ablation des hémisphères cérébraux chez les animaux et chez l'homme. Les réflexes conditionnés de Pavlov-Bechterew. Le problème des localisations cérébrales. Les dispositifs cérébraux qui servent à la fonction du langage. Le sommeil et les rêves. Comment se construit, grâce au cerveau, l'image de notre corps. Les phénomènes bioélectriques cérébraux. Le dispositif régulateur des fonctions corticales. 238 p. 12,5 x 20, 8 fig. hors-texte, 21^e éd., 1949 F 8,50

LA FORMATION DU SYSTÈME NERVEUX. (May R. M.) Le mouvement sans nerfs. Le réseau nerveux. L'organisation de la chaîne ganglionnaire. Le développement du névraxe des vertébrés. La genèse normale et la genèse expérimentale de la cellule nerveuse. La formation des faisceaux. La névraxe de la lamproie à l'homme. Les facteurs formatifs du névraxe. La régénération nerveuse. Le chimisme du développement nerveux. Les hormones dans le développement nerveux. L'évolution des organes des sens. Les facteurs formatifs des organes des sens. 302 p. 12,5 x 20, 147 fig., 10^e éd., 1953 F 11,00

LE SYSTÈME NERVEUX SYMPATHIQUE. La régulation nerveuse de l'activité viscérale. (Chauchard P.) La notion de système nerveux sympathique: Histoire de la neurologie sympathique. Architecture du sympathique. Les fonctions des nerfs sympathiques et leur pharmacologie. Les mécanismes intimes de la commande sympathique: Propriétés caractéristiques des nerfs sympathiques et de leurs effecteurs. Les mécanismes bioélectriques de la commande sympathique. Les processus chimiques de la commande sympathique. Médiation physique et médiation chimique. La régulation sympathique des fonctions organiques et ses troubles: L'harmonisation centrale du fonctionnement sympathique. Les niveaux d'intégration. Sympathique et unité organique. Pathologie et thérapeutique sympathiques. 366 p., 12,5 x 20, 19 fig., 6^e éd., 1949 F 12,00

LE SANG ET LA TRANSFUSION SANGUINE. (Bessis M.) La découverte des cellules du sang. Les techniques microscopiques modernes pour l'étude du sang. Les cellules du sang et leur formation. Les globules rouges. Les globules blancs. Les plaquettes sanguines. La coagulation du sang. Les groupes sanguins. Les maladies hémolytiques du nouveau-né. La transfusion sanguine et l'exsangue-transfusion. Manifestations cliniques. Traitement. 140 p. 16 x 22, 60 fig., 1958 F 7,40

SANGS ET TEMPÉRATURES. (Coll. Bilan de la Science.) (Bourdel L.) Introduction. L'unité de la personne humaine: Le tempérament ou mode d'adaptation. Le sang, milieu intérieur. La relation groupes sanguins tempéraments. Étude comparée des quatre tempéraments liés aux groupes sanguins: Psychologie différentielle des quatre tempéraments. La loi d'évolution des âges. L'éducation différentielle. L'homme et la société. Les tempéraments des peuples. 140 p. 11 x 21, 79 fig. et photos, 17 tabl., 1963 F 7,00

LA CYBERNÉTIQUE DES ÊTRES VIVANTS. (Stanley Jones D. et K., traduit de l'anglais par Richard M. G.) La cybernétique des systèmes naturels non vivants. La commande: des muscles involontaires, des muscles volontaires. La cybernétique du contrôle nerveux. La cybernétique: des invertébrés, des vertébrés; de la société humaine. 126 p. 16 x 24, 1962 F 18,00

L'ORGANISME EN LUTTE CONTRE LES MICROBES. (Boivin A.) Microbes et maladies infectieuses: Les bactéries. Les virus. Les maladies infectieuses. La défense de l'organisme contre les microbes: Les cellules phagocytaires. Le rôle défensif des phagocytes. Les antigènes et les anticorps. Maladies à virus et anticorps. Prévention et traitement des maladies infectieuses. 426 p. 12,5 x 20, 15 pl. hors texte, 1947 F 14,00

LES MICROBES UTILES. (Rivière J.) Dans cet ouvrage, l'auteur montre avec clarté et précision les aspects « pacifiques » et utiles du monde microbien offrant à l'activité humaine un immense champ d'action aux conséquences incalculables pour l'humanité de demain. Les principaux microbes: bactéries, levures et champignons. L'exploitation traditionnelle des microbes dans l'alimentation humaine: ferments lactiques et ferments propioniques, ferments alcooliques, écariques et fermentations diverses. L'exploitation industrielle des microbes. Les microbes du sol et le cycle de la vie. L'utilisation pratique des microbes du sol. Regards sur le passé et perspectives d'avenir en guise de conclusion. 192 p. 15 x 21, 20 figures, 8 planches photos hors texte, 1964 F 15,00

L'HOMME A SA DÉCOUVERTE. (Charon J. E.) La nature, miroir de l'homme. L'émergence de la physique vers l'homme. L'immense problème du langage. L'apport de la physique à la biologie. La psychanalyse, science fondamentale du III^e millénaire. Vers l'approfondissement de l'idée de « religion ». Le langage de l'art. L'homme et la

société. Le phénomène humain dans l'évolution de l'univers. Remarques finales. 254 p. 14 x 20,5, 1963..... F 9,90

SCIENCE FAUSSE ET FAUSSES SCIENCES. (Rostand J.) La biologie et le droit. Les singularités de l'homme. Biologie et enfance inadaptée. Unité et différenciation en biologie. Cinéma et biologie. 206 pages 12 x 18,5, 1958..... F 9,00

LES CHANGEMENTS DE SEXE. (Wolff E.) La notion de sexe et l'hermaphrodisme spontané. Les changements apparents de sexe par inversion des caractères sexuels secondaires. L'intersexualité hormonale. L'intersexualité génétique. 306 p. 12,5 x 19,5, 12 planches hors texte, 72 fig., 1946..... F 11,00

LA SCIENCE DES MONSTRES. (Wolff E.) Les différentes sortes de monstres. Explication anatomique et embryologique. La tératologie expérimentale. Les monstres doubles et jumeaux. La production expérimentale des monstres simples. L'hermaphrodisme. Les malformations héréditaires. 265 p. 13 x 20, 1948..... F 10,00

LE TEMPS ET LA VIE. (Lecomte du Nouy.) Le problème biologique et les méthodes : Méthodes physiques et chimiques. La cicatrisation des plaies et la culture des tissus. Le temps : Définitions. Mesures. 268 pages 12,5 x 20, 1956..... F 10,00

LES LIMITES DE LA VIE HUMAINE. (Sauvy A.) Du mythe à la science. Les trois durées de vie ; quelques définitions. La longévité humaine dans la période préstatistique. Méthodes de mesure et tables de survie. L'allongement de la vie. La limite extrême de la vie. Sexe, races, climats. L'inégalité sociale devant la mort. Le vieillissement de la population. Conséquences de l'allongement de la vie. Jusqu'où ? Documents. 152 p. 13 x 20, 5 fig., 43 tabl., 1962..... F 6,00

LA LUTTE CONTRE LA MORT. (Metalnikov S.) L'immortalité corporelle existe-t-elle ? La vie, la structure et la nutrition de l'infusoire. Expériences démontrant l'immortalité des êtres unicellulaires. L'immortalité de la bactérie. Le rôle de la fécondation. La cellule immortelle comme base de la vie. L'évolution de la mort. La mort naturelle et la longévité chez les plantes. La mort chez les animaux. La durée de la vie des animaux. Vieillesse. Les théories de la vieillesse et de la mort. La lutte contre la vieillesse et la mort est-elle possible ? Immunité naturelle et acquise. Rôle du système nerveux dans l'immunité. Réflexes conditionnels dans les maladies. La parole en tant que réflexe conditionnel. Essais de rajeunissement. 244 p. 12,5 x 20, 13 fig., 16^e édit., 1951..... F 8,50

L'USURE PAR L'EXISTENCE. Bruit, rythme de vie, automatisation, ergonomie. (Bugaré P.) Substratum énergétique et matériel du travail. La fatigue sensorielle et la fatigue nerveuse. Quelques notions sur la biochimie de l'activité et de l'usure humaines. Le monde du bruit. Organisation du travail moderne ; l'automatisation. L'ergonomie, science de synthèse du travail humain. Les rythmes du travail et de la personnalité. Psychosomatique de la vie moderne. 212 p. 13,5 x 21,5, 47 fig., cart., 1964..... F 26,00

LE STRESS DE LA VIE. Le problème de l'adaptation. (Selye H., traduit de l'anglais par Verdun P.) La découverte du stress : Les précurseurs du concept du stress. Ma première perception du stress. Comment questionner la nature. La naissance du S.G.A. La dissection du stress : Pourquoi nous fallait-il un schéma pour la dissection ? Inventaire de l'actif : les faits, premières observations, le matériel et les techniques. Comment démontrer un mécanisme biologique. Résultats de l'analyse. Résumé du stress. Le stress et l'inflammation. Vue synoptique sur le mécanisme général du stress. La nature de l'adaptation. Les maladies d'adaptation : Les maladies des reins, du cœur et des vaisseaux sanguins. Les affections inflammatoires. Autres maladies. Lorsque les savants ne sont pas d'accord. Esquisse d'une théorie unifiée : A la recherche de l'unification. Comment le concept de stress pourrait-il amener à une interprétation plus unifiée de la biologie et de la médecine. Apologie d'une pensée téléologique en biologie et en médecine. Implications et applications : Implications médicales du concept du stress. Implications psychosomatiques. Implications philosophiques. La médecine de demain. 426 p. 12,5 x 20, 7 photos, 1962..... F 19,00

A LA CONQUÊTE DU TROISIÈME AGE ou les secrets de la longévité. (Destrem H.) Les aspects du vieillissement : Généralités sur le vieillissement. Regards sur les hypothèses périmées. Les transformations physiques et mentales en rapport avec le vieillissement normal. Regards sur l'organisation microscopique des tissus et des organes. Notions sur l'activité cellulaire. Les causes du vieillissement : Les faits anatomiques et physiologiques. Les faits biologiques. La lutte contre le vieillissement humain : Rajeunissement et revigoration. Considérations sur la consommation des boissons alcoolisées et du tabac en fonction de la durée de la vie. Alimentation et durée de la vie. La vie sociale, le travail et la longévité. Prévention du vieillissement. 264 pages 14 x 20,5, 1958..... F 9,00

ESPOIRS DE LONGUE VIE. (Pr Pech J. L.) Première étape : Mépris de la santé. Apparition de maladies dites nouvelles. Un hôte indésirable. Végétation inquiétante. Asphyxie lente. Squelettes fragiles. La fatigue moderne. Moyens de défense épuisés ou endormis. Inexplicables énigmes. Poisons sur poisons. Deuxième étape : La longévité humaine du XVI^e siècle à nos jours. Caractères nocifs des éléments de moisissures. Plantes, bêtes et gens. Salubrité du pain. Les grands responsables. Les médecins bafoués. Utopies séduisantes. Pas de recul économique ou technique. Ni haines, ni rancunes. Troisième étape : Un grand espoir. Agir sur le terrain. Antibiotiques et eubiotiques. La vie d'animaux doublée. Essais industriels d'une alimentation nouvelle. L'alimentation, humaine, salubre est réalisable. Effets d'un siècle d'alimentation salubre. Du rêve aux réalités. Conclusions réconfortantes. 280 p. 14 x 20,5, 1965..... F 11,00

NOUVEAUX REMÈDES ET MALADIES D'ACTUALITÉ. (Dr Schwartz R.) Comment naît un médicament. L'obésité : traitements nouveaux. Fatigue et médicaments antifatigue. Les vitamines : aliments-médicaments. Les armes contre les maladies de cœur et des vaisseaux. Ulcères de l'estomac et du duodénum, les thérapeutiques. Les vaccinations : perspectives d'avenir. Non au cholestérol. Le cancer : es raisons d'espérer. 206 pages 13 x 20, 1965..... F 8,00

Les commandes doivent être adressées à la **LIBRAIRIE SCIENCE ET VIE**, 24, rue Chauchat, Paris (9^e). Elles doivent être accompagnées de leur montant, soit sous forme de chèque bancaire ou de mandat-poste (mandat-carte ou mandat-lettre), soit sous forme de virement ou de versement au Compte Chèque Postal de la Librairie : Paris 4192 - 26. Au montant de la commande doivent être ajoutés les frais d'expédition, soit 10 % (avec un minimum de F 1,10). Envoi recommandé : F 1,00 de supplément.

Il n'est fait aucun envoi contre remboursement.

LIBRAIRIE SCIENCE ET VIE, 24, rue Chauchat, PARIS (9^e)

La Librairie est ouverte de 8 h 30 à 12 h 30 et de 14 h à 18 h 30. Fermeture du samedi 12 h 30 au lundi 14 h.

Le directeur de la publicat.: Jacques DUPUY — Dép. légal: 1965, N° 5021 — Imp. des Dernières Nouvelles de Strasbourg

CECI INTÉRESSE

**tous les jeunes gens et jeunes filles
tous les pères et mères de famille**

L'enseignement par correspondance de l'**ÉCOLE UNIVERSELLE**, la plus importante du monde, vous met en mesure de faire chez vous, en toutes résidences, à tout âge, aux moindres frais, des études complètes dans toutes les branches, de vaincre avec une aisance surprenante les difficultés qui vous ont jusqu'à présent arrêté, de conquérir en un temps record le diplôme ou la situation dont vous rêvez. L'enseignement étant individuel, vous avez intérêt à commencer vos études dès maintenant.

Demandez l'envoi gratuit de la brochure qui vous intéresse :

- CE 27.130 : **Les premières classes** : 1^{er} degré; 1^{er} cycle du cours préparatoire à l'admission en 6^e.
TC 27.135 : **Toutes les classes, tous les examens** : 1^{er} degré, 2^e cycle; C.E.G., Brevets, 2^e degré : B.E.P.C., Baccalauréats, Classes des lycées techniques, B.E.I., B.E.C., Baccalauréat technique.
ED 27.132 : **Les Études de Droit** : Capacité, Licence, Carrières juridiques.
ES 27.144 : **Les Études supérieures de Sciences** : M.G.P., M.P.C., S.P.C.N., etc., C.A.P.E.S., Agrégation de mathématiques, Médecine : C.P.E.M.
EL 27.153 : **Les Études supérieures de Lettres** : Propédeutique, Licence, C.A.P.E.S., Agrégation.
GE 27.157 : **Grandes Écoles et Écoles Spéciales** : E.N.S.I.; Militaires; Agriculture; Commerce; Beaux-Arts; Administration; Lycées techniques.
AG 27.140 : **Carrières de l'Agriculture** (France et Républiques africaines) : Industries agricoles - Génie rural - Radiesthésie - Topographie.
CT 27.133 : **Carrières de l'Industrie et des Travaux publics** : Toutes spécialités, tous examens. C.A.P., B.P., Brev. Tech., Admission aux stages payés (F.P.A.).
DI 27.146 : **Carrières du Dessin Industriel**.
MV 27.137 : **Carrières du Mètre** : Mètreur, mètreur vérificateur.
LE 27.147 : **Carrières de l'Électronique**.
EC 27.149 : **Carrières de la Comptabilité** : C.A.P., B.P., Expertise comptable.
CC 27.136 : **Carrières du Commerce** : Employé de bureau, de banque, Sténo-dactylo, Publicitaire, Secrétaire de Direction : C.A.P., B.P., Publicité, Assurances, Hôtellerie.
FP 27.134 : **Pour devenir Fonctionnaire** : Toutes les fonctions publiques. E.N.A.
ER 27.145 : **Tous les Emplois Réservés**.
OR 27.154 : **Orthographe** : Rédaction; Versification, Calcul, Dessin, Écriture, Graphologie, Conversation.
CM 27.148 : **Calcul extra-rapide et mental**.
MM 27.138 : **Carrières de la Marine Marchande** : Écoles nation. de la Marine March.; Élève-chef de quart; Capitaine; Officier mécanicien; Pêche; Certificats intern. de Radio (P.T.T.).
MN 27.156 : **Carrière de la Marine Nationale** : Écoles : Navale, Élèves officiers, Élèves ingénieurs mécaniciens; Service de Santé, Maistrance, Apprentis marins, Pupilles, Techniques de la Marine, Génie Maritime, Commissariat et Administration.
CA 27.150 : **Carrières de l'Aviation** : Écoles et carrières militaires - Aéronautique - Carrières administratives - Industrie aéronautique - Hôtesse de l'Air.
RT 27.155 : **Radio** : Construction; dépannage - **Télévision**.
LV 27.131 : **Langues Vivantes** : Anglais, Allemand, Espagnol, Italien, Russe, Espéranto, Arabe. **Tourisme**.
EM 27.151 : **Études Musicales** : Solfège, Harm., Compos., Orchestre - Piano, Violon, Guitare, Flûte, Clarinette, Accordéon, Jazz, Chant; Professorats publics et privés.
DP 27.141 : **Arts du Dessin** : Cours Universel; Anatomie artistique; Illustration; Mode; Aquarelle, Gravure, Peinture, Pastel, Fusain; Professorat.
CO 27.158 : **Carrières de la Couture et de la Mode** : Coupe (hommes et dames), Couture, C.A.P., B.P., Profess., Petite main, Seconde main, Première main, Vendeuse-retoucheuse, Modiste, Chemisier, etc. Enseignement ménager, Monitorat et Professorat.
CS 27.142 : **Secrétariat** : Secrétaire de direction, de médecin, d'avocat, d'homme de lettres, Secrétariat technique; Journalisme; Art d'écrire; Art de parler en public.
CI 27.139 : **Cinéma** : Technique générale, Décoration, Prise de vues, Prise de son - I.D.H.E.C. - **Photographie**.
CB 27.152 : **Coiffure et Soins de Beauté**.
CF 27.143 : **Toutes les Carrières Féminines**.
PC 27.159 : **Cultura** : Cours de perfectionnement culturel : Lettres, Sciences, Arts, Actualité.
Universa : Enseignement préparatoire aux études supérieures.

La liste ci-dessus ne comprend qu'une partie de nos enseignements. N'hésitez pas à nous écrire. Nous vous donnerons gratuitement tous les renseignements et conseils qu'il vous plaira de nous demander.

DES MILLIERS D'INÉGALABLES SUCCÈS

remportés chaque année par nos
élèves dans les examens et
concours officiels prouvent l'effica-
cité de notre enseignement par
correspondance.

**ENVOI
GRATUIT**

à découper ou à recopier
ÉCOLE UNIVERSELLE

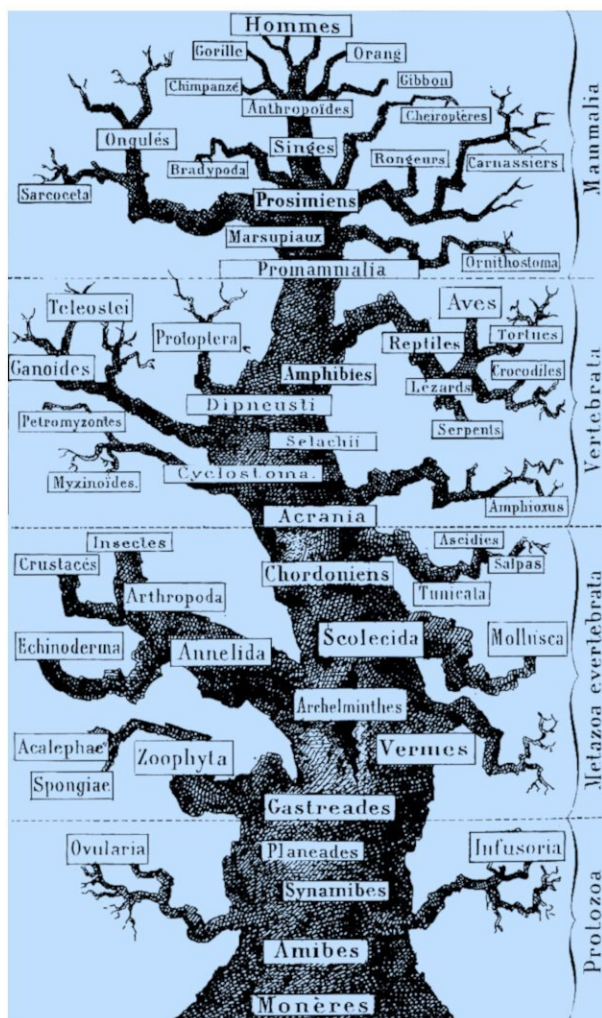
59, Bd Exelmans, Paris-16^e

Veuillez me faire parvenir gratuitement

Votre brochure N°

NOM

Adresse



Arbre généalogique monophylétique du règne animal, d'après Haeckel (*"L'Anthropogénie"*, traduction 1877).

- la cellule
- la sexualité
- la parthénogenèse
- la fécondation
- le développement embryonnaire
- les monstres
- la croissance
- les métamorphoses
- la vieillesse et la mort
- la conservation de la vie
- la régénération
- la culture des tissus et des organes
- la greffe
- la génétique
- les mutations
- l'hérédité humaine
- les jumeaux
- l'eugénique
- l'espèce
- l'évolution
- l'adaptation et ses problèmes
- les théories explicatives de l'évolution
- l'origine de l'Homme
- l'avenir de l'Homme



La simple énumération des sujets traités montre bien l'ampleur de cet ouvrage qui réunit, pour la première fois dans l'Édition française, toutes les connaissances actuelles en Biologie. Nuls n'étaient plus qualifiés, par leurs titres et par leurs travaux, que Jean Rostand, lauréat du Prix Kalinga, et Andrée Tetry, la collaboratrice du grand biologiste Lucien Cuénot, pour mener à bien une telle entreprise.

Par l'originalité de sa conception, par la qualité et la variété de son illustration en noir et en couleurs, LA VIE contribue à faire mieux connaître cet aspect essentiel de la culture humaine.

LA VIE

par Jean Rostand, de l'Académie française, et Andrée Tetry, directeur adjoint à l'École pratique des Hautes Études

"C'est la première fois que paraît en France un livre sur la Biologie qui déploie ainsi un tel éventail de notions, et cela avec un pareil luxe d'images. Le succès lui est assuré."

Fernand Lot. FIGARO LITTÉRAIRE

1 volume relié (21 x 30 cm), sous jaquette en couleurs, 468 pages dont 23 en couleurs, 960 illustr. en noir, index.

DANS LA COLLECTION IN-QUARTO LAROUSSE

facilités de paiement • Larousse, 17 rue du Montparnasse - Paris 6